

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 4 月 11 日 (11.04.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/28830 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 207/448, 209/48, 209/52, 209/76, 223/18, 217/24, 211/88, 221/14, 403/12, 209/46, 471/04, 487/04, 209/66, 207/38, 211/86, 223/10, 225/06, 227/087, 495/04, 221/20, 491/14, 223/16, A61K 31/4035, 31/55, 31/48, 31/4412, 31/472, 31/435, 31/4365, 31/4015, 31/437, 31/4985, 31/403, 31/45, 31/395, 31/438, 31/4355, A61P 43/00, 29/00, 19/02, 1/00, 25/00, 11/06, 7/06, 37/08, 3/10, 9/00, 9/10, 9/08, 9/10, 35/00, 35/04, 37/06
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/08489
- (22) 国際出願日: 2001 年 9 月 28 日 (28.09.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2000-299490 2000 年 9 月 29 日 (29.09.2000) JP  
特願2001-41885 2001 年 2 月 19 日 (19.02.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ): 鈴木伸育 (SUZUKI, Nobuyasu) [JP/JP]. 吉村敏彦 (YOSHIMURA, Toshihiko) [JP/JP]. 井澤裕之 (IZAWA, Hiroyuki) [JP/JP]. 鷲和之 (SAGI, Kazuyuki) [JP/JP]. 牧野真吾 (MAKINO, Shingo) [JP/JP]. 中西英二 (NAKANISHI, Eiji) [JP/JP]. 村田正弘 (MURATA, Masahiro) [JP/JP]. 辻尚志 (TSUJI, Takashi) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 医薬研究所内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 中村 稔, 外 (NAKAMURA, Minoru et al.); 〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,

[続葉有]

(54) Title: NOVEL PHENYLALANINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 新規フェニルアラニン誘導体

(57) Abstract: Specific phenylalanine derivatives or pharmaceutically acceptable salts thereof which have an effect of inhibiting  $\alpha 4$  integrin and, therefore, are useful as remedies or preventives for inflammatory diseases wherein the  $\alpha 4$  integrin-dependent adhesion process participates in the pathological conditions, for example, rheumatoid arthritis, inflammatory intestinal diseases, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, Sjogren's disease, asthma, psoriasis, allergy, diabetes, cardiovascular diseases, arteriosclerosis, restenosis, tumor proliferation, tumor metastasis and rejection in transplantation.

(57) 要約:

特定のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩は、 $\alpha 4$  インテグリン阻害作用を有し、 $\alpha 4$  インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移、移植拒絶のいずれかの治療剤または予防剤として有用である。



WO 02/28830 A1



AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

## 明細書

### 新規フェニルアラニン誘導体

#### 発明の背景

本発明は新規なフェニルアラニン誘導体及び医薬品としてのフェニルアラニン誘導体の使用に関するものである。 $\alpha 4$ インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移、移植拒絶などの時に、 $\alpha 4$ インテグリンの関与が示されており、本発明の化合物はその $\alpha 4$ インテグリンに対する阻害作用を示し、これにより上記疾患の治療薬または予防薬として有用な化合物に関する。

炎症反応において、組織が微生物の進入を受けたり損傷を受けた場合、微生物の排除や損傷組織の修復に白血球が重要な役割を果たすことは広く一般に認識されている。また、この際通常血液中を循環している白血球が血管壁を通り抜け、障害を受けた組織中へ新規に補充される必要があることも広く一般に認識されている。白血球の血管内から組織中への浸潤は、白血球上に発現される一群のヘテロ二量体タンパク質であるインテグリン分子により担われることが明らかにされている。インテグリン分子はその使用する $\beta$ 鎖により少なくとも8つのサブファミリー( $\beta 1 \sim \beta 8$ サブファミリー)に分類されるが、その代表的なものとしては、主にコラーゲン、フィブロネクチン等の細胞外マトリックスへの細胞成分の接着に作用する $\beta 1$ 、 $\beta 3$ サブファミリー、免疫系の細胞—細胞間接着に作用する $\beta 2$ サブファミリー、そして主に粘膜系組織への白血球の浸潤に関与する $\beta 7$ サブファミリーが知られている(Shimizu et al. Adv. I

mmunol.72:325-380,1999)。前述の $\alpha 4$ インテグリンとしては、この内 $\beta 1$ サブファミリーに属し $\alpha 4 \beta 1$ 鎖よりなるVLA-4(very late antigen-4)分子及び $\beta 7$ サブファミリーに属し $\alpha 4 \beta 7$ 鎖よりなるLPAM-1(lymphocyte Peyer's patch HEV adhesion molecule-1)分子の2種類が知られている。血中に循環している白血球の多くは通常、血管内皮細胞に対しての接着親和性は低く血管外へは移動出来ない。しかしながら、T細胞、B細胞を中心とするリンパ球は生理的条件下において血流中より血管壁を通過しリンパ組織へ移動後、リンパ管を経て再び血流中に戻る、いわゆるリンパ球ホーミングと言われる現象により血管外への移動を行う。LPAM-1分子は、パイエル板等の腸管リンパ組織へのリンパ球ホーミングに関与することが知られている(Butcher et al. Adv. Immunol.72:209-253,1999)。一方、炎症時には、炎症組織より放出されるサイトカイン、ケモカインにより血管内皮細胞が活性化され、白血球の血管内皮細胞への接着に関与する一群の細胞表面抗原(接着分子)の発現が惹起され、これらの接着分子を介し多くの白血球が血管外へ浸潤し、炎症組織へ到達する。

これら、白血球の接着に関与する血管内皮細胞上の細胞表面抗原としては、主に好中球の接着に関与する接着分子E-セレクチン、主にリンパ球の接着に関与するICAM-1、VCAM-1、主にパイエル板等の腸管リンパ組織でのリンパ球の接着に関与するMAdCAM-1などが知られている(Shimizu et al. Adv. Immunol.72:325-380,1999)。これら接着分子の内、VCAM-1は、VLA-4及びLPAM-1の両者共通のリガンドとして、またMAdCAM-1は、LPAM-1のリガンドとして作用することが報告されている。VLA-4,LPAM-1共通のリガンドとして、細胞外マトリックスの一種であるフィブロネクチンも同様に知られている(Shimizu et al. Adv. Immunol.72:325-380,1999)。VLA-4の属する $\beta 1$ インテグリンサブファミリーは、リガンドとしてフィブロネクチン、コラーゲン、ラミニン等の細胞外マトリックスを用いる少なくとも6つのインテグリン(VLA-1~VLA-6)より成る。VLA-5,

$\beta$  3サブファミリー、 $\beta$  5サブファミリーなど細胞外マトリックスをリガンドとするインテグリンの多くが、フィブロネクチン、ビトロネクチン、テネイシンやオステオポンチン中に存在するアルギニン-グリシン-アスパラギン酸(RGD)配列を認識するのに対し、VLA-4とフィブロネクチンとの結合ではこのRGD配列は関与せず、ロイシン-アスパラギン酸-バリン(LDV)をコア配列とするCS-1ペプチド部分が関与する(Pulido et al. J. Biol. Chem. 266:10241-10245, 1991.)。Clementsらは、VCAM-1及びMAdCAM-1のアミノ酸配列中に、LDVと類似の配列を見いだした。VCAM-1 及びMAdCAM-1分子のこのCS-1類似配列の一部を改変した変異体がVLA-4及びLPAM-1と結合出来ないことが明らかにされ(Clements et al. J. Cell Sci. 107:2127-2135, 1994, Vonderheide et al. J. Cell Biol. 125:215-222, 1994, Renz et al. J. Cell Biol. 125:1395-1406, 1994, Kilger et al. Int. Immunol. 9:219-226, 1997.)、本CS-1類似配列がVLA-4/ LPAM-1とVCAM-1/ MAdCAM-1との結合に重要であることが判明した。

また、CS-1類似構造を持つ同一のcyclic peptideがVLA-4及びLPAM-1とVCAM-1, MAdCAM-1及びCS-1 ペプチドとの結合を阻害することが報告されている (Vanderslice et al. J. Immunol. 158:1710-1718, 1997) 。以上の事実は、適切な $\alpha$  4インテグリン阻害剤（本文中での $\alpha$  4インテグリン阻害剤とは、 $\alpha$  4  $\beta$  1及び/もしくは $\alpha$  4  $\beta$  7インテグリンを阻害する物質を意味する）を用いることにより $\alpha$  4インテグリンとVCAM-1, MAdCAM-1, フィブロネクチンとの全ての相互作用を遮断可能であることを示す。

血管内皮細胞におけるVCAM-1の発現が、LPSやTNF- $\alpha$ 、IL-1等の起炎症性物質により誘導されること、そして炎症時には白血球の血流から炎症組織への浸潤がこのVLA-4/VCAM-1接着機構を用い行われることも知られている(Elices, Cell 60:577-584, 1990, Osborn et al. Cell 59:1203-1211, 1989, Issekutz et al. J. Eex. Med. 183:2175-2184, 1996.)。VLA-4は、活性化リンパ球、単球、

エオジン好性白血球、マスト細胞、好中球細胞表面上に発現されるので、VLA-4/VCAM-1の接着機構はこれら細胞の炎症組織への浸潤に重要な役割を果たす。また、VLA-4は、黒色腫細胞をはじめ多くの肉腫細胞上に発現することも報告されており、VLA-4/VCAM-1の接着機構がこれら腫瘍の転移に関与することも明らかにされている。種々の病理学的過程にこのVLA-4/VCAM-1の接着機構が関与することは、種々の病理組織におけるVCAM-1の発現を検討することにより明らかにされている。即ち、活性化された血管内皮細胞に加え、VCAM-1はリウマチ様滑膜(van Dinther-Janssen, J. Immunol. 147:4207-4210,1991, Morales-Ducet et al. J. Immunol. 149:1424-1431,1992.)、喘息(ten Hacken et al. Clin. Exp. Allergy 12:1518-1525,1998.)及びアレルギー疾患における肺及び気道上皮(Randolph et al. J. Clin. Invest. 104:1021-1029,1999)、全身性エリテマトデス (Takeuchi et al. J. Clin. Invest. 92:3008-3016,1993.), シェーグレン症候群(Edwards et al. Ann. Rheum. Dis. 52:806-811,1993.)、多発性硬化症(Steffen et al. Am. J. Pathol. 145:189-201,1994.)、乾せん(Groves et al. J. Am. Acad. Dermatol. 29:67-72,1993.)等の自己免疫疾患での炎症組織、動脈硬化斑(O'Brien et al. J. Clin. Invest. 92:945-951,1993.), クローン病及び潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患での腸組織(Koizumi et al. Gastroenterol. 103:840-847,1992 and Nakamura et al. Lab. Invest. 69:77-85,1993.)、糖尿病における膵島炎組織(Martin et al. J. Autoimmun. 9:637-643,1996)、心臓及び腎臓移植拒絶中の移植片(Herskowitz et al. Am. J. Pathol. 145:1082-1094,1994 and Hill et al. Kidney Int. 47:1383-1391,1995.)などで発現の増強が見られることが報告されており、これら種々の病態においてもVLA-4/VCAM-1の接着機構が関与する。

事実、これら炎症性疾患における動物モデルにおいて、VLA-4もしくは、VCAM-1の抗体の生体内投与が病態の改善に有効であったことが多数報告されてい

る。具体的には、Yednockら及びBaronらは、多発性硬化症モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルにおいて、 $\alpha 4$  インテグリンに対する抗体の生体内投与が発症率の抑制もしくは脳脊髄炎の抑制に効果を示すことを報告している(Yednock et al. *Nature* 356:63-66,1992, Baron et al. *J. Exp. Med.* 177:57-68,1993.)。Zeiderらは、リウマチモデルであるマウスコラーゲン関節炎において $\alpha 4$  インテグリンに対する抗体の生体内投与が発症率を抑制することを報告している(Zeidler et al. *Autoimmunity* 21:245-252,1995.)。また、喘息モデルにおける $\alpha 4$  インテグリン抗体の治療効果は、Abrahamら及びSagaraらにより(Abraham et al. *J. Clin. Invest.* 93:776-787,1994 and Sagara et al. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 112:287-294,1997.)、炎症性腸疾患モデルにおける $\alpha 4$  インテグリン抗体の効果は、Podolskyら(Podolsky et al. *J. Clin. Invest.* 92:372-380,1993.)により、インシュリン依存型糖尿病モデルにおける $\alpha 4$  インテグリン抗体及びVCAM抗体の効果は、Baronらにより(Baron et al. *J. Clin. Invest.* 93:1700-1708,1994.)報告されている。また、動脈硬化での血管形成術後の再狭窄を $\alpha 4$  インテグリン抗体の投与が抑制可能なことも、バブーンモデルを用い明らかにされている(Lumsden et al. *J. Vasc. Surg.* 26:87-93,1997.)。同様に、 $\alpha 4$  インテグリンもしくはVCAM抗体が、移植片拒絶の抑制及び癌転移の抑制に有効であることも報告されている(Isobe et al. *J. Immunol.* 153:5810-5818,1994 and Okahara et al. *Cancer Res.* 54:3233-3236,1994.)。

LPAM-1のリガンドであるMAdCAM-1は、VCAM-1とは異なり腸管粘膜、腸間膜リンパ節、パイエル板、脾臓中の高内皮細静脈(High endothelial venule; HEV)上に恒常的に発現し、粘膜系リンパ球のホーミングに関与することは前述した。LPAM-1/MAdCAM-1接着機構が、リンパ球ホーミングにおける生理的役割に加え、幾つかの病理的過程にも関与することも知られている。Briskinらは、ク

ローン病及び潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患の腸管炎症局所でのMAdCAM-1の発現増強を報告している(Briskin et al. Am. J. Pathol. 151:97-110,1997.)。また、Hanninenらはインシュリン依存性糖尿病モデルであるNODマウスの膵島炎組織中で、発現誘導が観察されることを報告している(Hanninen et al. J. Immunol. 160:6018-6025,1998.)。これら病態において、LPAM-1/MAdCAM-1接着機構が病態の進展に関与することは、抗MAdCAM抗体もしくは、抗 $\beta$ 7インテグリン抗体の生体内投与により、炎症性腸疾患のマウスモデル(Picarella et al. J. Immunol. 158:2099-2106,1997.)や前述のNODマウスモデルにおいて病態の改善が認められる(Hanninen et al. J. Immunol. 160:6018-6025,1998 and Yang et al. Diabetes 46:1542-1547,1997.)ことにより明白である。

以上の事実は、適当なアンタゴニストによるVLA-4/VCAM-1, LPAM-1/VCAM-1, LPAM-1/MAdCAM-1接着機構の遮断は、前述の慢性炎症性疾患の治療に関し有効である可能性を提供する。前述のVLA-4アンタゴニストとしての抗VLA-4抗体の使用は、W093/13798, W093/15764, W094/16094, 及びW095/19790に記載されている。また、VLA-4アンタゴニストとしてのペプチド化合物は、W094/15958, W095/15973, W096/00581, W096/06108に、そしてVLA-4アンタゴニストとしてのアミノ酸誘導体は、W099/10312, W099/10313, W099/36393, W099/37618及びW099/43642に記載されている。しかしながら、経口吸収性の欠如、長期使用での免疫原性等の理由で実際に治療に用いられているものは現在のところ存在しない。

## 発明の開示

本発明は、 $\alpha$ 4インテグリン阻害作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、 $\alpha$ 4インテグリン阻害剤を提供することを目的とする。

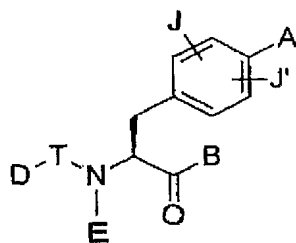


本発明は、又、上記新規化合物を含有する医薬組成物を提供することを目的とする。

本発明は、又、 $\alpha 4$  インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移、移植拒絶のいずれかの治療剤または予防剤を提供することを目的とする。

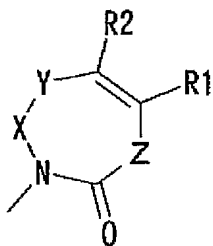
発明者らは、上記の課題を解決するために、種々のフェニルアラニン誘導体を合成し $\alpha 4$  インテグリン阻害活性を調べた結果、ある特定の新規フェニルアラニン誘導体に優れた $\alpha 4$  インテグリン阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するにいたった。

すなわち、本発明は下記一般式（１）で示されるフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を提供する。

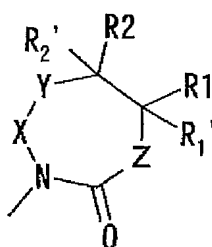


(1)

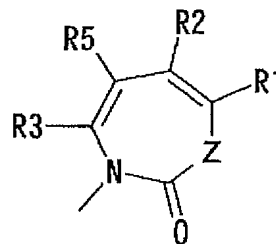
[Aは下記一般式（2-1）、（2-2）又は（2-3）で表される基を表し、



(2-1)



(2-2)



(2-3)

XはC(=O)、C(-R3)(-R4)のいずれかを表し、

Yは原子間結合、C(-R5)(-R6)、C(-R7)=C(-R8)、低級アルキル鎖（鎖中に酸素原子又は、硫黄原子又は、芳香環のいずれか1つあるいは2つを含んでも良い）のいずれかを表し、

Zは原子間結合、C(-R9)(-R10)、C(-R11)(-R12)-C(-R13)(-R14)、低級アルキル鎖（鎖中に酸素原子又は、硫黄原子又は、芳香環のいずれか1つあるいは2つを含んでも良い）、炭素数2又は3のアルキレン鎖（鎖中に酸素原子又は、硫黄原子又は、芳香環のいずれか1つあるいは2つを含んでも良い）のいずれかを表し、

ここで、R1からR14及びR1'とR2'は、それぞれ、

水素原子、低級アルキル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、低級アルケニル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、低級アルキニル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルコ

キシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基のいずれかを表し、

また、R1とR2は結合して一般式(2-1)又は(2-3)で表される環上のC=Cと共に飽和又は不飽和の環を形成してもよく、R7とR8は結合して一般式(2-1)で表される環上のC=Cと共に飽和又は不飽和の環を形成してもよく、また、R2とR5は結合して一般式(2-1)で表される環上のC-Cと共に環を形成してもよく、また、R1とR1'、R2とR2'、R1'とR2'、R7とR8はそれぞれ結合して一般式(2-2)で表される環上のC-Cと共に飽和又は不飽和の環を形成してもよく、また、R2とR5又はR2'とR5は結合して一般式(2-2)で表される環上のC-Cと共に環を形成してもよく、

ここで形成される環には置換基が1つ又は複数あってもよく（複数の場合にはこれらは同一でも異なってもよく）、該置換基は、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、低級アルケニル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、低級アルキニル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキル（環中にヘテロ原子を含んでも良い）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、

シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルホニルアミノ基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表し、また、複数の置換基は、それぞれの間で環を形成してもよく、

Bはヒドロキシル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシルアミノ基のいずれかを表し、

Eは水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかを表し、

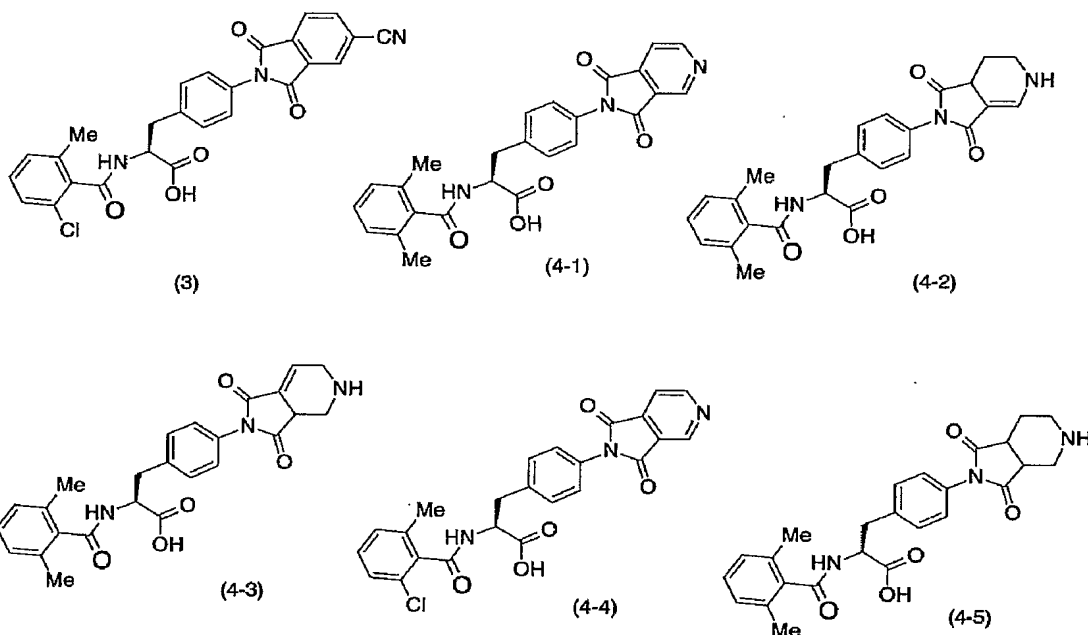
Dは低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキル（環中にヘテロ原子を含んでも良い）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルホニルアミノ基、置換

または無置換スルファモイル基のいずれかを表し、

また、E 及び D は結合して環を形成してもよく、場合により、環中に 1 または 2 個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよく、

T は原子間結合、C(=O)、C(=S)、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、NH-C(=O)、NH-C(=S)、CH<sub>2</sub>-C(=O)、CH=CH-C(=O)のいずれかを表し、

J 及び J' はそれぞれ同一でも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基のいずれかを表すが、但し、下記式 (3) 及び (4-1) ~ (4-5) で表される化合物を除く。]



本発明は、上記フェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする  $\alpha 4$  インテグリン阻害剤を提供する。

本発明は、上記フェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を含有する医薬組成物を提供する。

本発明は、又、上記フェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる

塩を有効成分とする $\alpha 4$ インテグリン依存性の接着過程が病態に關与する炎症性疾患、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移、移植拒絶のいずれかの治療剤または予防剤を提供する。

#### 発明を実施するための最良の形態

本明細書における低級アルキル基等の「低級」という語は、炭素数が1～6の基を意味し、好ましくは炭素数1～4である。アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルカノイル基、アルキルアミノ基等の成分としてのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基は直鎖若しくは分岐鎖状であることができる。アルキル基の例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、セカンダリーブチル基、ターシャリーブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などが挙げられ、炭素数1～6が好ましく、より好ましくは、1～4である。アルケニル基はビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基等が挙げられ挙げられ、炭素数2～6が好ましく、より好ましくは、2～4である。アルキニル基としてはエチニル基、プロピニル基、ブチニル基等が挙げられ挙げられ、炭素数2～8が好ましく、より好ましくは、2～4である。環状アルキル基は、置換または無置換の環状アルキル基を意味し、例としてはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ノルボルニル基、アダマンチル基、シクロヘキセニル基等があげられ挙げられ、炭素数3～8が好ましく、より好ましくは、3～5である。アルコキシ基としてはメトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基等が挙げられ挙げられ、炭素数1～6が好ましく、より好ましくは、1～4である。ヘテロ原子は窒素、酸素、イオウ等が挙げ

られる。ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示している。ハロゲノアルキル基としてはクロロメチル基、トリクロロメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオルエチル基、ペンタフルオロメチル基等が挙げられる。ハロゲノアルコキシ基としてはトリクロロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等が挙げられる。ヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等が挙げられる。環中にヘテロ原子を含んでも良い環状アルキル基は、置換または無置換のどちらでもよく、例としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ウラシル基等の4～8員環が好ましく、より好ましくは5～7員環である。

本明細書においてアリール基は、置換または無置換のアリール基を意味し、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基及び置換されたフェニル基であり、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基が特に置換基として好ましい。ヘテロアリール基は置換または無置換のヘテロアリール基を意味し、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジル基、ピラゾリル基、ピロリル基、トリアジル基、フリル基、チエニル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾイミダゾリル基等が挙げられ、好ましくはピリジル基、ピラジル基、ピリミジル基、フリル基、チエニル基及び置換されたピリジル基、フリル基、チエニル基等であり、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基が特に置換基として好ましい。アリール基で置換された低級アルキル基はたとえば、置換または無置換のベンジル基、置換または無置換のフェネチル基等があげられ、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基が特に置換基として好ましい。ヘテ

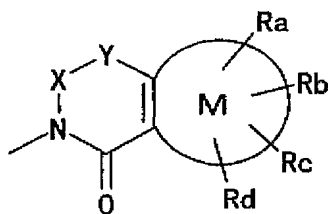
ロアリール基で置換された低級アルキル基の例としては例えばピリジルメチル基が挙げられハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基が特に置換基として好ましい。アルカノイル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ピバロイル基等が挙げられる。アロイル基としてはそれぞれ置換または無置換のベンゾイル基、ピリジルカルボニル基等が挙げられ、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基が特に置換基として好ましい。ハロゲノアルカノイル基としては、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基等が挙げられる。アルキルスルホニル基としては、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基等があげられる。アリールスルホニル基としてはベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基等が挙げられる。ヘテロアリールスルホニル基としては、ピリジルスルホニル基等があげられる。ハロゲノアルキルスルホニル基としては、トリフルオロメタンスルホニル基等が挙げられる。アルキルオキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ターシャリーブトキシカルボニル基等、またアリール置換アルコキシカルボニル基としてはベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基等があげられる。置換カルバモイル基としては、メチルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基、置換フェニルカルバモイル基、等が挙げられ、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基が特に置換基として好ましい。置換チオカルバモイル基としては、メチルチオカルバモイル基、フェニルチオカルバモイル基、置換フェニルチオカルバモイル基等が挙げられハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基が特に置換基として好ましい。本明細書において置換アミノ基における置換基としては、低級アルキル基、アリール基で置換された低級アル



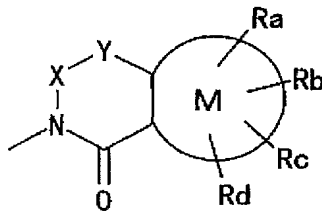
キル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルカノイル基、アロイル基、ハロゲノ低級アルカノイル基、低級アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、ヘテロアリールスルホニル基、ハロゲノアルキルスルホニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、アリール置換低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、置換または無置換のチオカルバモイル基が挙げられる。

上記一般式（１）において、

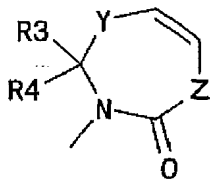
Aで表される基としては、一般式（2-1）が好ましく、R1とR2、R7とR8が結合して形成される環上の置換基の数が４つまでであるのが好ましい。特に、下記一般式（5-1）、（5-2）及び（6）が好ましい。



(5-1)



(5-2)



(6)

（式中、Mは、酸素原子、硫黄原子または窒素原子より選ばれるヘテロ原子

を0、1、2、3または4個含んだ飽和又は不飽和の5～7員環であり、

置換基Ra、Rb、Rc及びRdは同一でも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、低級アルケニル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、低級アルキニル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキル（環中にヘテロ原子を含んでも良い）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルホニルアミノ基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表し、また、Ra、Rb、Rc及びRdは、それぞれの間で環を形成してもよい。

R3とR4は、一般式(2-1)において定義した通りである。)

又、上記一般式(1)において、

XはC(=O)、C(-R3)(-R4)の中でも、特にC(=O)、メチレン基が好ましい。Yは原子間結合、C(-R5)(-R6)、C(-R7)=C(-R8)、低級アルキル鎖の中でも、原子間結合、C(-R7)=C(-R8)が好ましく、原子間結合が特に好ましい。Zは原子

間結合が好ましい。

特に、一般式 (2-1) において、R 1 と R 2 が一般式 (2-1) で表される環上のC=Cと共に飽和または不飽和の環を形成する一般式 (5-1) 及び (5-2) で表される場合が好ましく、さらに一般式 (5-1) が好ましい。下記一般式 (5-1) 及び (5-2) において、Mで表される環は、酸素原子、硫黄原子または窒素原子より選ばれるヘテロ原子を0、1、2、3または4個含んだ飽和又は不飽和の5～7員環であるのが好ましい。例えば、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、ピラジル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

環Mの置換基Ra,Rb,Rc,Rdは、同一でも異なっても良く、特に、水素原子、フルオロ基やブロモ基等のハロゲン原子、低級アルキル基、ニトロ基が好ましい。

なお、本明細書において、R1とR2は結合して一般式(2-1)で表される環上のC=Cと共に飽和又は不飽和の環を形成する場合には、既に一般式(2-1)で示されるように、Mで表される環には2重結合が1つ存在しているので、この2重結合以外の環部分が飽和または不飽和であることをいう。

又、一般式 (6) において、R 3、R 4は水素原子であるのが好ましい。

Bで表される基としてはヒドロキシル基、低級アルコキシ基が好ましく、より好ましくはヒドロキシル基である。

Eで表される基としては低級アルキル基又は水素原子が好ましく、より好ましくは水素原子である。

Dで表される基としてはアリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）が好ましい。

ここで、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）は置換または無置換を意味し、ここで置換基としては上記 R 1 ～ R 2 が結合して形成される環上の置換基Ra～Rdで述べたものと同様の

置換基が挙げられる。

これらの中でも、Dで表される基としては、特に置換又は無置換のフェニル基、置換又は無置換のピリジル基若しくはシクロヘキシル基が好ましく、特にその置換基としては、1～3個、好ましくは、1又は2個の低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、置換・無置換アミノ基、テトラゾリール基、低級アルキルスルホニルアミノ基が好ましい。

J及びJ'で表される基としては水素原子が好ましい。

Tで表される基としてはC(=O)が好ましい。

本発明においては、さらに、一般式(1)において、

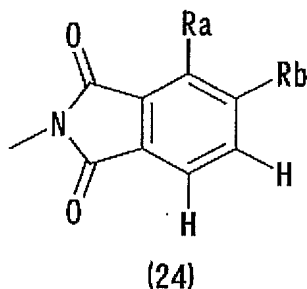
Aが一般式(5-1)又は(5-2)で表される基であり、式中、Mが酸素原子、硫黄原子または窒素原子より選ばれるヘテロ原子を0、1、2、3または4個含んだ飽和又は不飽和の5～7員環であるのが好ましい。

また、一般式(1)中において、Yが原子間結合で表される基で、Aが一般式(5-1)又は(5-2)で表される基であり、式中、Mが酸素原子、硫黄原子または窒素原子より選ばれるヘテロ原子を0、1、2、3または4個含んだ飽和又は不飽和の5～7員環であるのが好ましい。

また、一般式(1)中において、YがC(-R5)(-R6)で表される基で、Aが一般式(5-1)又は(5-2)で表される基であり、式中、Mが酸素原子、硫黄原子または窒素原子より選ばれるヘテロ原子を0、1、2、3または4個含んだ飽和又は不飽和の5～7員環であるのが好ましい。

また、一般式(1)中において、Aが一般式(6)で表される基であるのが好ましい。

本発明では、又、Aが下記一般式(24)で表される基、



Raが水素原子、フッ素原子、クロロ原子、ブロモ原子、ニトロ基、炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシ基のいずれかを表し、

Rbが水素原子、フッ素原子、クロロ原子、ブロモ原子、ニトロ基、炭素数1～3のアルキル基、アミノ基、炭素数1～3のアルキル基で1又は2置換されたアミノ基、カルバモイル基、炭素数1～3のアルキル基で1又は2置換されたカルバモイル基のいずれかを表し、

Bがヒドロキシル基、低級アルコキシ基のいずれかを表し、

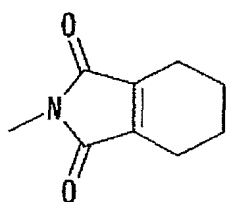
Eが水素原子、

Dが置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基のいずれかを表し、

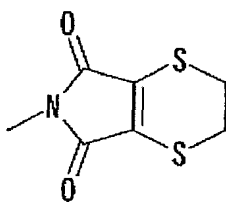
TがC(=O)で表される基、

J及びJ'が、水素原子を表すのが好ましい。

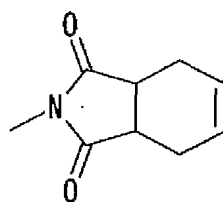
本発明では、又、Aが下記一般式(25-1)、(25-2)、(25-3)又は(25-4)のいずれかで表される基、



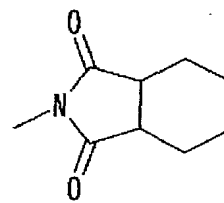
(25-1)



(25-2)

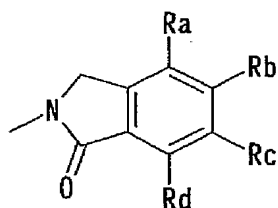


(25-3)

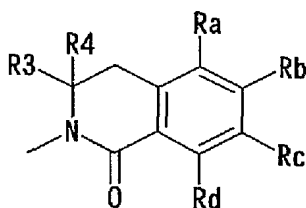


(25-4)

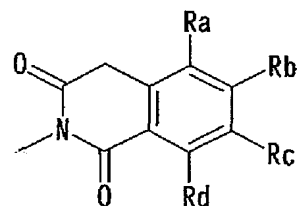
Bがヒドロキシル基、低級アルコキシ基のいずれかを表し、  
 Eが水素原子、  
 Dが置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基のいずれかを表し、  
 TがC(=O)で表される基、  
 J及びJ'が、水素原子を表すのが好ましい。  
 本発明では、又、Aが一般式(26-1)、(26-2)又は(26-3)のいずれかで表される基、



(26-1)



(26-2)



(26-3)

Ra~Rdが同一でも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、低級アルケニル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、低級アルキニル基（鎖中にヘテロ原子を含んで

も良い)、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキル(環中にヘテロ原子を含んでも良い)オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表し、また、Ra、Rb、Rc及びRdは、それぞれの間で環を形成してもよく、

Bがヒドロキシ基、低級アルコキシ基のいずれかを表し、

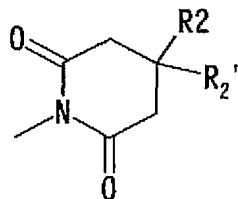
Eが水素原子、

Dが置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基のいずれかを表し、

TがC(=O)で表される基、

J及びJ'が、水素原子であるのが好ましい。

本発明では、又、Aが下記一般式(27)で表される基、



(27)

R<sub>2</sub>とR<sub>2</sub>'が一緒になった炭素数4～6のアルキレン基、

Bがヒドロキシル基、低級アルコキシ基のいずれかを表し、

Eが水素原子、

Dが置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基のいずれかを表し、

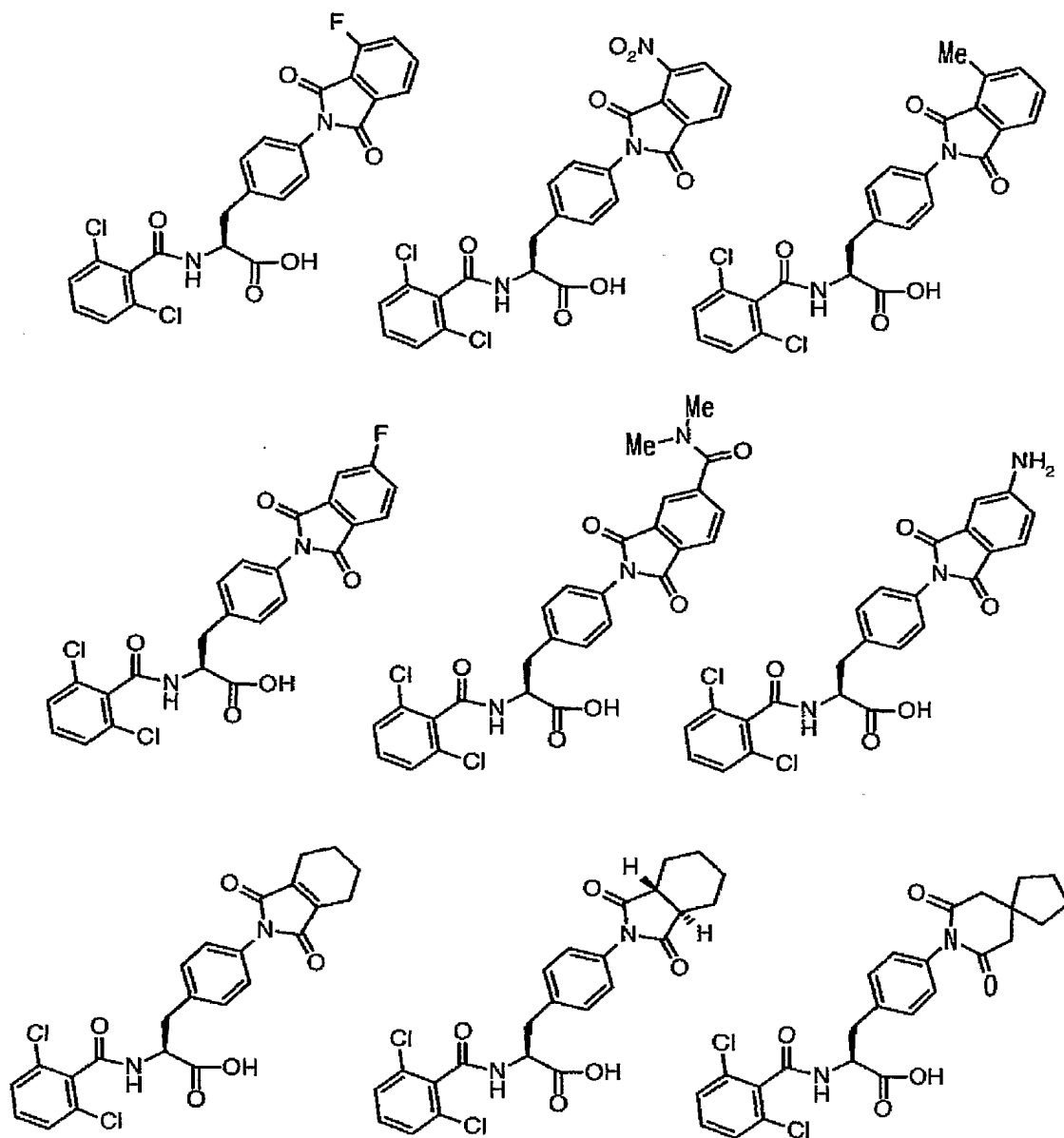
TがC(=O)で表される基、

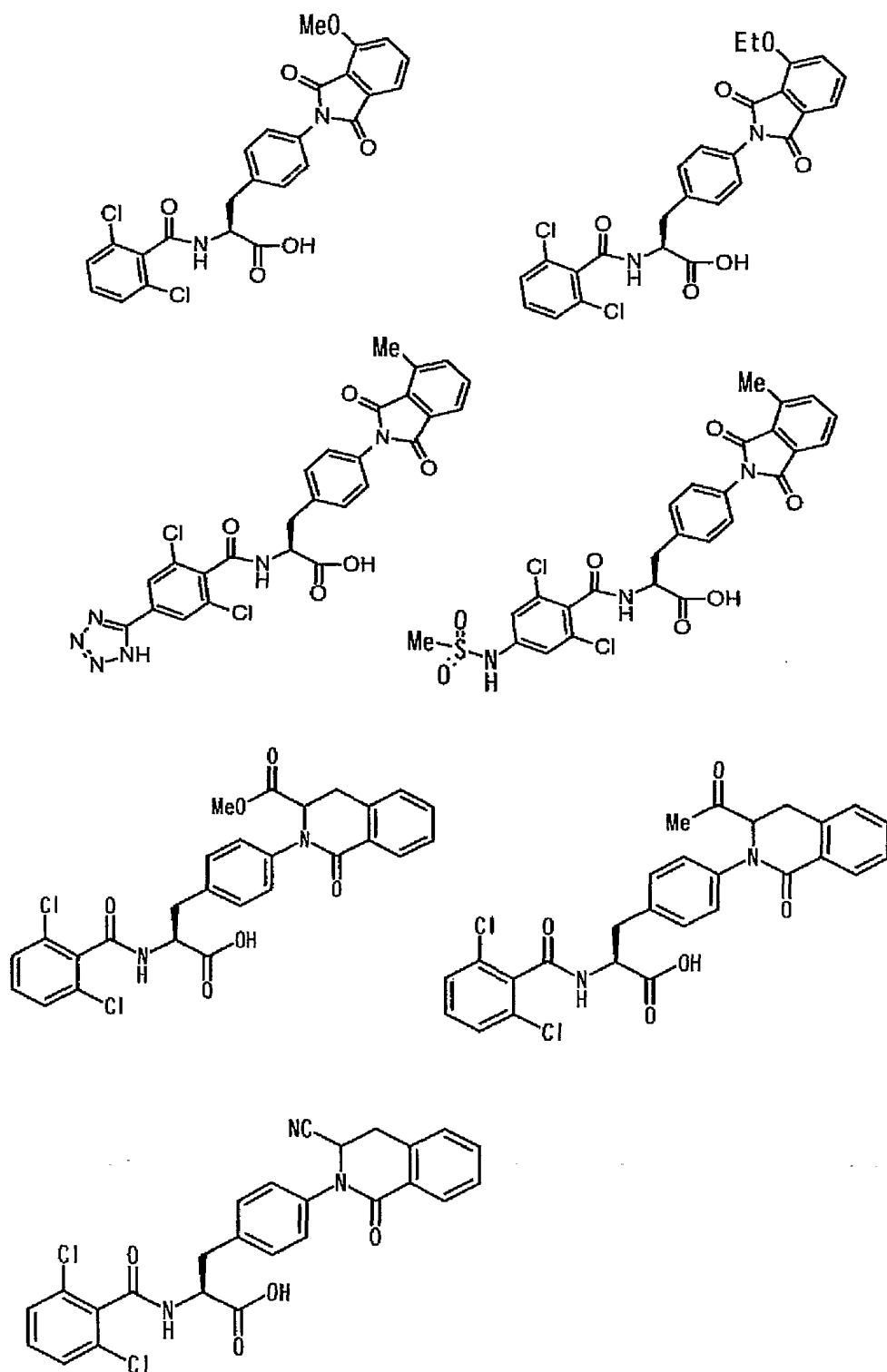
J及びJ'が、水素原子であるのが好ましい。

上記のいずれか場合においても、Dが2, 6-ジクロロフェニル基、2, 6-ジクロロ-4-テトラゾリールフェニル基、2, 6-ジクロロ-4-低級アルキルスルフォニルアミノフェニル基、3, 5-ジクロロピリジン-4-イル基のいずれかを表すのがさらに好ましい。

本発明では、特に下記の構造式で表されるフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。







本発明のフェニルアラニン誘導体（１）の製造方法として、例えばＢがヒド

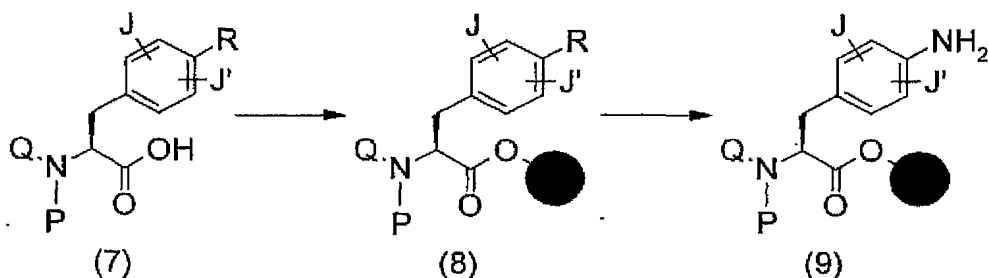
ロキシル基である場合は次に示した方法を用いることにより製造することができる。

すなわち、適切に保護されたカルボン酸（7）を常法に基づいて樹脂に導入する。この時、カルボン酸（7）の置換基Pについては一般式（1）の説明の中で述べられたEの構造を持つか、または合成工程のいずれかの時点でEへと変換可能な置換基、またはその置換基が適切な形で保護された構造をとる。また、カルボン酸（7）の置換基Qについては一般式（1）の説明の中で述べられたD-Tの構造を持つか、または合成工程のいずれかの時点でD-Tへと変換可能な置換基、またはその置換基が適切な形で保護された構造をとる。さらに、カルボン酸（7）の置換基Rについては、 $\text{NH}_2$ へと変換可能な置換基、または $\text{NH}_2$ 基が適切な形で保護された構造をとる。

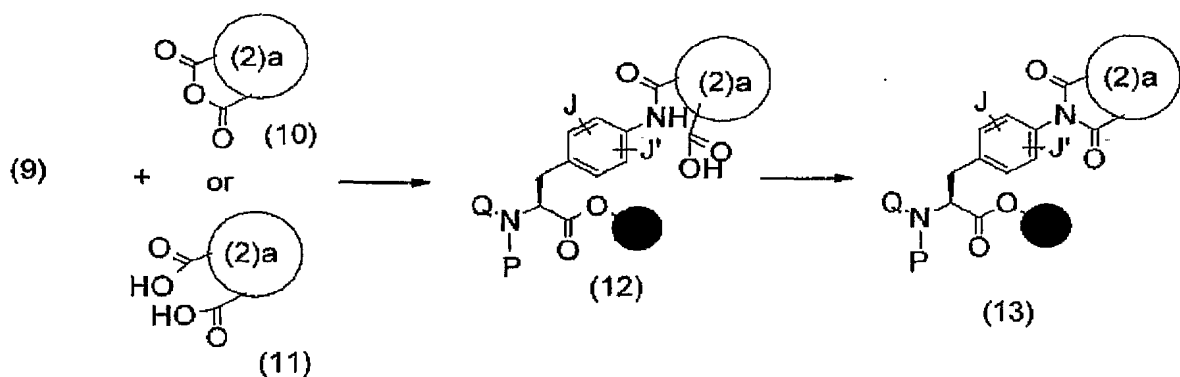
導入の反応条件としては例えば、必要に応じてHOAt（1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール）、HOBt（1-ヒドロキシベンゾトリアゾール）、DMAP（ジメチルアミノピリジン）等の適切な添加剤と共にDIC（ジイソプロピルカルボジイミド）、DCC（ジシクロヘキシルカルボジイミド）、EDC（1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド）などの縮合剤を用い、ジクロロメタン、DMF（N,N-ジメチルホルムアミド）、NMP（N-メチル-2-ピロリドン）等の有機溶媒中で反応させることができる。例えば樹脂としてWangレジンを用いた場合にはピリジンと2, 6-ジクロロベンゾイルクロリドの存在下DMF中で反応を行いエステル（8）が得られる。

エステル（8）は選択された置換基Rに応じて適切な条件にてアミン（9）へと導ける。例えばRとしてニトロ基を用いた場合にはNMP、DMF、エタノールなどの溶媒中で $\text{SnCl}_2$ またはその水和物などの還元剤を作用されることによりアミン（9）へと導くことができる。また、Fmoc基（9-フルオレ

ニルメトキシカルボニル基)により保護されたアミンの場合 (FmocNH) は、DMFなどの溶媒中でピペリジン等の塩基の作用で脱保護され、アミン (9) へ導くことができる。

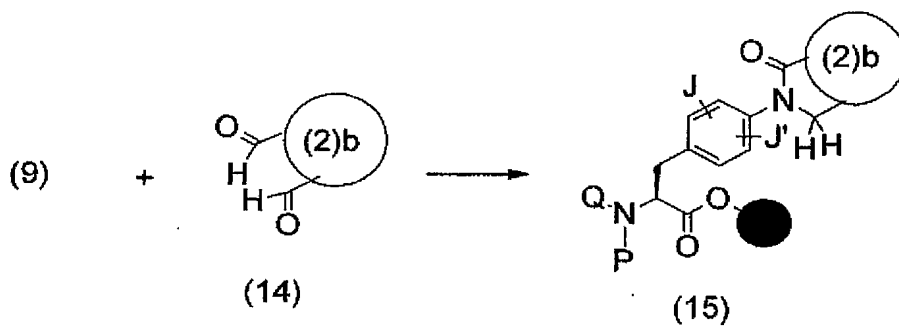


一般式 (1) において、Aが一般式 (2-1) であり、XがC(=O)であるイミド (13) は、アミン (9) とジカルボン酸無水物 (10) (塩基性条件下、あるいは、中性条件下、加温して反応させる) あるいは、アミン (9) にジカルボン酸 (11) をジイソプロピルカルボジイミドなどの試薬を作用させることで縮合させ、モノカルボン酸 (12) に導いた後、トルエンや無水酢酸などを溶媒に用い、加温して閉環させ、合成することができる。次に示す構造中の (2)a は、一般式 (2-1) 中の部分構造を示すものである。

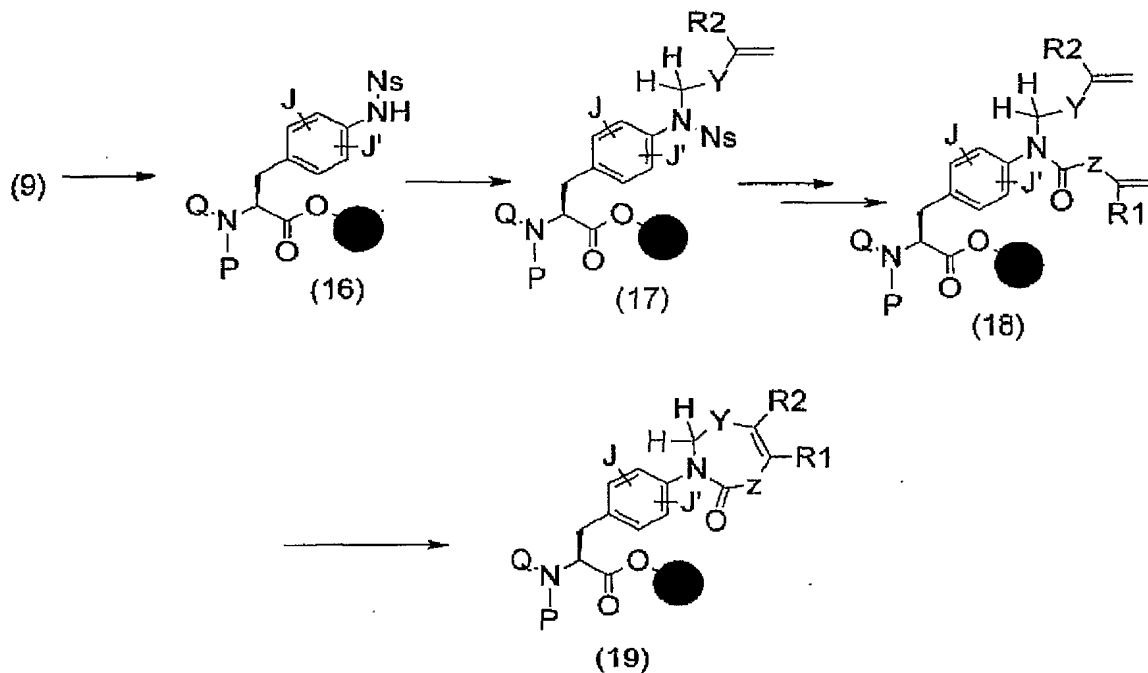


一般式 (1) において、Aが一般式 (2-1) であり、XがCH<sub>2</sub>であるラクタム

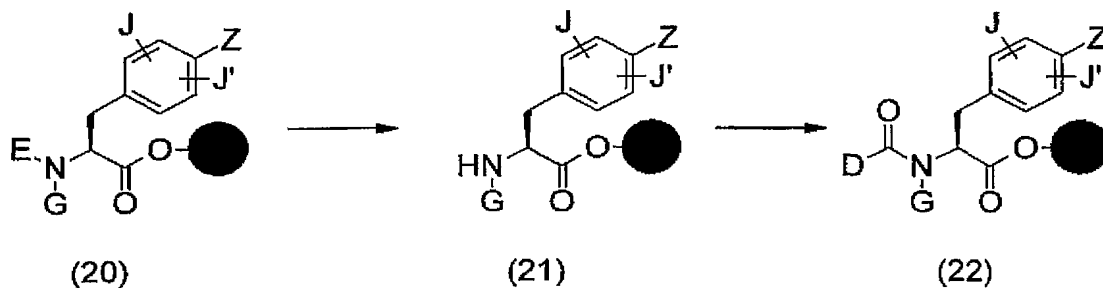
(15) は、アミン (9) とジアルデヒド (14) をトルエンやベンゼンなどを溶媒に用い、加熱、攪拌して閉環させ、合成することができる。次に示す構造中の(2)bは、一般式 (2-1) 中の部分構造を示すものである。



一般式 (1) において、Aが一般式 (2-1) であり、XがCH<sub>2</sub>であり、一般式 (2-1) 中のR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub> は、(2) で表される環上のC=Cと共に環構造を構成しないラクタム (19) の製造方法について記す。アミン (9) にニトロベンゼンスルフォニルクロライド等を塩基性条件下作用させニトロベンゼンスルホンアミド(Ns)体 (16) を得る。このニトロベンゼンスルホンアミド体 (16) にオレフィン構造を持つアルコールを福山-光延反応条件で作用させる、あるいは、オレフィン構造を持つハライドを塩基性条件下作用させて、N-アルキル体 (17) を得る。得られたN-アルキル体 (17) を常法に従い、脱ニトロベンゼンスルフォニル化し、さらに、オレフィン構造を持つ、カルボン酸または、酸ハライドでアシル化して、ジオレフィン (18) を得る。このジオレフィン (18) を、ベンゼンやジクロロメタン中、ルテニウムカルベン錯体を作用させ、目的のラクタム (19) を合成することができる。



また、一般式 (1) における D-T 部分は以下のようにして構築することができる。例えば、一般式 (1) において T が C(=O)、B がヒドロキシル基である場合は、エステル (20) において、置換基 G は E の構造を持つか、または合成工程のいずれかの時点で E へと変換可能な置換基、またはその置換基が適切な形で保護された構造をとるとして、置換基 Z は (2-1)、(2-2) の構造を持つか、または合成工程のいずれかの時点で A へと変換可能な置換基、またはその置換基が適切な形で保護された構造をとるとすると、保護基 E に応じて適切な条件にて脱保護を行いアミン (21) へと導ける。例えば E として Fmoc 基 (9-フルオレニルメトキシカルボニル基) を用いた場合には DMF などの溶媒中でピペリジン等の塩基を作用されることにより脱保護が可能である。アミン (21) は DMF, NMP, ジクロロメタンなどの有機溶媒中で必要に応じて HOAt、HOBt 等の適切な添加剤とともに DIC 等の縮合剤を用いて適当なカルボン酸を縮合させることでアミド (22) へと導ける。

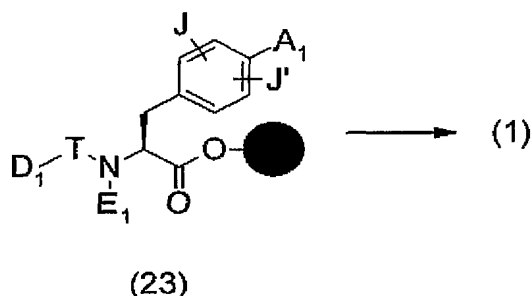


また、アミン（２１）に対しては、DMF、NMP、ジクロロメタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N、N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基あるいは炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基の存在下、カルボン酸ハライド、カルボン酸無水物、スルホン酸ハライド、スルホン酸無水物を作用させ対応するアミド型、スルホンアミド酸型構造を形成することができる。

さらに、アミン（２１）に対しては、DMF、トルエン、ジクロロメタンなどの有機溶媒中、必要に応じてトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基の存在下、各種イソシアナート、イソチオシアナートと反応させることにより対応する尿素型、あるいはチオ尿素型構造を形成できる。

以上のようにして合成されたエステル（１３）、（１５）、（１９）、（２２）、（２３）などを、適切な条件で樹脂より切断することでカルボン酸（１）を得ることができる。例えば樹脂としてWangレジンを用いた場合にはエステル（２３）においてA１、E１、D１をそれぞれA、E、Dであるか、または、脱樹脂条件下においてそれぞれA、E、Dに変換される基であるとする、エステル（２３）をTFA（トリフルオロ酢酸）等を含む酸性の反応液で処理することにより、カルボン酸（１）の溶液を得、溶媒を留去しカルボン酸（１）を得ることができる。得られたカルボン酸（１）はカラムクロマトグラフィ

一、HPLC、再結晶などの方法で精製し、純粋なカルボン酸（１）を得ることができる。



本発明の一般式（１）で示されるフェニルアラニン誘導体は、不斉炭素を含む為、光学異性体も考えられ、本発明で示している化合物はこの光学異性体も含んでいる。また、ジアステレマーが存在する化合物については、そのジアステレオマー及びジアステレオマー混合物も含まれる。また、本発明の一般式（１）で示されるフェニルアラニン誘導体は移動性の水素原子を含む為、種々の互変異性体も考えられ、本発明で示している化合物はこの互変異性体も含んでいる。また、本発明化合物におけるカルボキシル基は、生体内でカルボキシル基に変換される適当な置換基により置換されていてもよい。

本発明の一般式（１）で示される化合物が塩の形態を成し得る場合、その塩は医薬的に許容しうるものであればよく、例えば、式中のカルボキシル基等の酸性基に対しては、アンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、トリエチルアミン、エタノールアミン、モルホリン、ピペリジン、ジシクロヘキシルアミン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩が挙げることができる。式中に塩基性基が存在する場合の塩基性基に対しては、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸との塩、酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸等の有機カルボン



酸との塩、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸との塩が挙げることができる。塩を形成する方法としては、一般式(1)の化合物と必要な酸または塩基とを適当な量比で溶媒、分散剤中で混合することや、他の塩の形より陽イオン交換または陰イオン交換を行うことによっても得られる。

本発明の一般式(1)で示される化合物にはその溶媒和物、例えば水和物、アルコール付加物等も含んでいる。

一般式(1)で示される化合物またはその塩は、そのままあるいは各種の医薬組成物として投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、デボー剤、またはシロップ剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造することができる。

例えば錠剤は、本発明の有効成分であるフェニルアラニン誘導体を既知の補助物質、例えば乳糖、炭酸カルシウムまたは磷酸カルシウム等の不活性希釈剤、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチン等の結合剤、アルギン酸、コーンスターチまたは前ゼラチン化デンプン等の膨化剤、ショ糖、乳糖またはサッカリン等の甘味剤、ペパーミント、またはチェリー等の香味剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはカルボキシメチルセルロース等の滑湿剤、脂肪、ワックス、半固形及び液体のポリオール、天然油または硬化油等のソフトゼラチンカプセル及び坐薬用の賦形剤、水、アルコール、グリセロール、ポリオール、スクロース、転化糖、グルコース、植物油等の溶液用賦形剤と混合することによって得られる。本発明のフェニルアラニン誘導体を有効成分として含有する医薬組成物の場合、医薬として許容される希釈剤及び/又は担体を含有するのが好ましい。

一般式(1)で示される化合物またはその塩を有効成分とする阻害剤は $\alpha$ 4

インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移、移植拒絶のいずれかの治療剤または予防剤に利用できる。

上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重などにより決定されるが、経口もしくは非経口のルートにより、通常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合で  $1 \mu\text{g} \sim 5 \text{g}$ 、非経口投与の場合で  $0.01 \mu\text{g} \sim 1 \text{g}$  を用いる。

以下の実施例により本発明を詳細に説明する。これらは本発明の好ましい実施態様であり、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 実施例 1 下記一般式 (1-1) 中の化合物の合成

##### 工程 1 樹脂の調整

Wang レジン ( $0.76 \text{ mmol/g}$ 、 $2.3 \text{ g}$ ) に Fmoc-Phe(4-nitro)-OH ( $2.5 \text{ g}$ )、2,6-ジクロロベンゾイルクロリド ( $0.745 \text{ mL}$ )、ピリジン ( $1.5 \text{ mL}$ ) の NMP ( $25 \text{ mL}$ ) 溶液を加え、室温で 16 時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂を DMF で 3 回、ジクロロメタンで 3 回、NMP で 2 回洗浄した。さらに、樹脂上の未反応の水酸基をキャッピングするために、無水酢酸 ( $20 \text{ mL}$ )、ピリジン ( $20 \text{ mL}$ )、NMP ( $20 \text{ mL}$ ) で 2 時間処理した後、余分な溶媒を除きさらに樹脂を DMF で 3 回、ジクロロメタンで 3 回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

##### 工程 2 Fmoc 基の除去

工程 1 で得られた樹脂に、20% ピペリジンの溶液 ( $25 \text{ mL}$ ) を加えて 10 分間反応させた後、溶媒を除去し、さらに、20% ピペリジンの NMP 溶液 ( $25 \text{ mL}$ ) を加えて 10 分間反応させ、溶媒を除去し、NMP、ジクロロメ

タンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

### 工程3 アシル化反応

工程2で得られた樹脂2.0 gに、2,6-ジクロロベンゾイルクロリド (1.1 mL)、2,6-ルチジン (1.6 mL)、NMP (26 mL)を加えて16時間反応させた後、溶媒を除去し、NMP、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

### 工程4 ニトロ基の還元

塩化第二スズ・2水和物 (15.0 g) のNMP (30 mL)・EtOH (1.5 mL) 溶液を、工程3で得られた樹脂1.5 gに加えて室温16時間反応させた後、反応溶液を除き、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。

### 工程5 イミド環の構築

工程4で得られた樹脂100 mgを、フタル酸無水物 (500 mg)、ベンゼン (32 mL) 溶液中にて、80度Cで16時間攪拌後、反応溶液を除き、ジメチルスルホキシド、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。その後、減圧下乾燥させた。

### 工程6 脱樹脂

工程5で得られた樹脂を、5%の水を含有するトリフルオロ酢酸で1時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮した。その後、高圧液体クロマトグラフィ (水・アセトニトリル、それぞれ0.05%、0.04%トリフルオロ酢酸含有) を用いて精製を行い、

目的物を0.4 mg得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>): 483、485

CHNO: C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

実施例2～12

下記表 1 の実施例 2 ～ 12 の化合物は、それぞれ対応する酸無水物試薬を実施例 1 工程 5 にて用い、実施例 1 と同様の工程を経ることで合成し、目的物を得た。

### 実施例 13

実施例 3 の合成中間体を用い、合成した。3-ニトロフタル酸無水物を用い、実施例 1 工程 5 と同様して合成した樹脂 (100 mg) に、塩化第二スズ・2水和物 (1.0 g) の NMP (10 mL)・EtOH (0.5 mL) 溶液を加えて室温 16 時間反応させた後、反応溶液を除き、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄した。得られた樹脂に NMP (5.0 mL)、アシルブロマイド (1.0 mL) を加えて、80 度 C で、16 時間反応させた後、反応溶液を除き、ジメチルスルホキシド、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄した。その後、減圧下乾燥させた。得られた樹脂を、5 % の水を含有するトリフルオロ酢酸で 1 時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮した。その後、高圧液体クロマトグラフィ (水・アセトニトリル、それぞれ 0.05 %、0.04 % トリフルオロ酢酸含有) を用いて精製を行い、目的物を 0.7 mg 得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>): 538、540

CHNO : C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

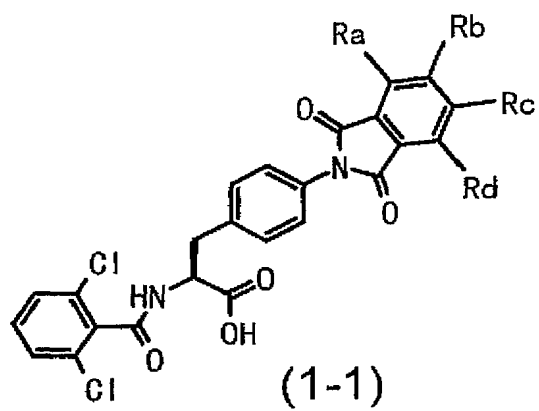


表 1

実施例	Ra	Rb	Rc	Rd	MS実測値 (MH+)
1	H	H	H	H	483, 485
2	F	H	H	H	501, 503
3	NO2	H	H	H	528, 530
4	Me	H	H	H	497, 499
5	OH	H	H	H	499, 501
6	H	Me	H	H	497, 499
7	H	Br	H	H	562
8	H	tert-Butyl	H	H	539, 541
9	H	NO2	H	H	528, 530
10	H	Cl	Cl	H	517, 519
11	Cl	Cl	Cl	Cl	619
12	Br	Br	Br	Br	799
13	2-Propenylamino	H	H	H	538, 540
29	H	F	H	H	501, 503
30	Me	H	H	Me	511, 513
31	Cl	H	H	Cl	551, 553, 555
32	H	COOH	H	H	527, 529
33	H	CON (Me) 2	H	H	554, 556
34	H	CF3	H	H	551, 553
35	H	NHAc	H	H	540, 542
36	H	NH2	H	H	498, 500
71	NH2	H	H	H	498, 500
72	Methoxy	H	H	H	513, 515
73	Ethoxy	H	H	H	527, 529
74	Benzyloxy	H	H	H	589, 591
75	Butoxy	H	H	H	555, 557
76	Isobutoxy	H	H	H	554, 557
77	H	OH	H	H	499, 501
78	H	Methoxy	H	H	513, 515
79	H	Ethoxy	H	H	527, 529
80	H	Benzyloxy	H	H	589, 591
81	H	Dimethylamino	H	H	526, 528

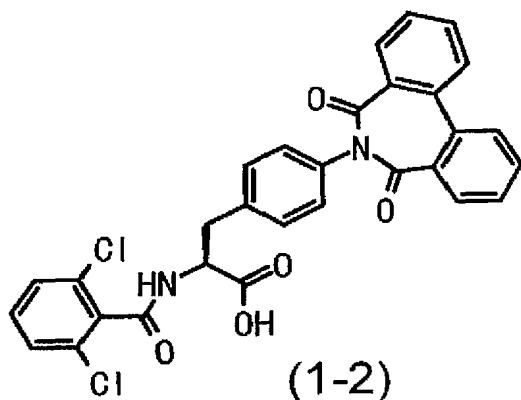
#### 実施例 14 式 (1-2) の化合物の合成

実施例 1 の工程 4 で得られた樹脂 300 mg に、ジフェニク酸無水物 (1.0 g) とベンゼン (30 ml) を加え、80 度 C で 16 時間攪拌後、反応溶液を除き、ジメチルスルホキシド、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄した。得られた樹脂に、無水酢酸 20 mL を加え、95 度 C で 1

6時間攪拌後、反応溶液を除き、ジメチルスルホキシド、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。その後、減圧下乾燥させた。得られた樹脂を、5%の水を含有するトリフルオロ酢酸で1時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮した。その後、高圧液体クロマトグラフィ（水・アセトニトリル、それぞれ0.05%、0.04%トリフルオロ酢酸含有）を用いて精製を行い、目的物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>): 559、561

CHNO : C<sub>30</sub>H<sub>20</sub>C<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

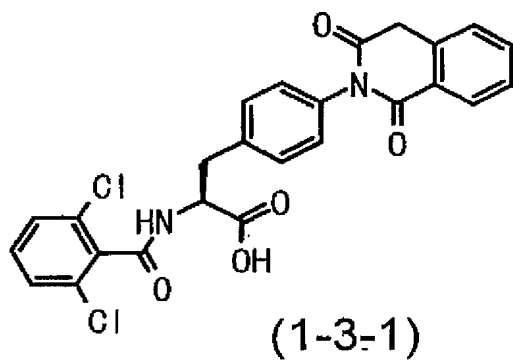
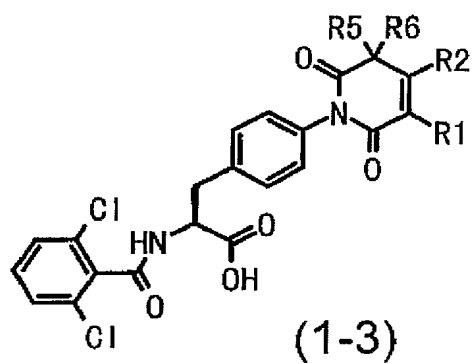


実施例 15 一般式 (1-3) 中の化合物の合成  
式 (1-3-1) の合成

実施例 1 の工程 4 で得られた樹脂 100 mg とホモフタル酸無水物を用い、実施例 1 と同様して合成し、目的物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>): 497、499

CHNO : C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>C<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>



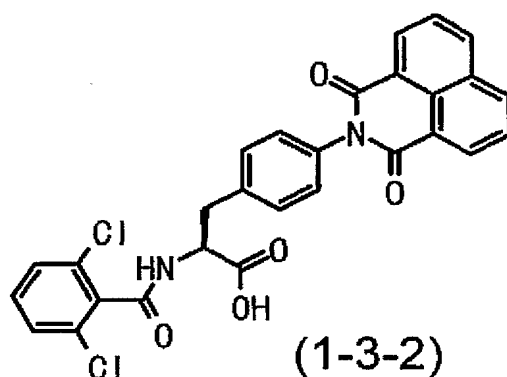
#### 実施例 16

実施例 1 の工程 4 で得られた樹脂 100 mg と 1,8-ナフタル酸無水物を用い、実施例 1 と同様して合成し、下記の構造式を有する目的物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 533、535

CHNO : C<sub>28</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>





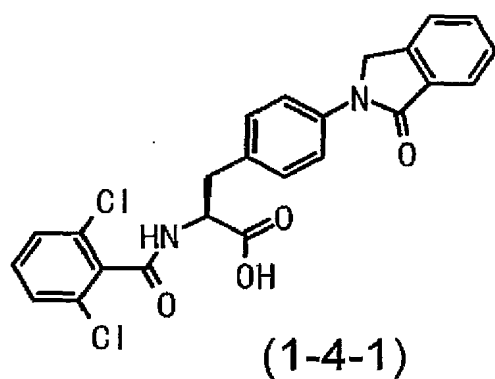
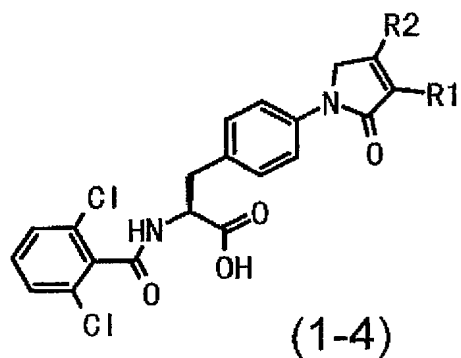
### 実施例 17 一般式 (1-4) 中の化合物の合成

#### 式 (1-4-1) の合成

実施例 1 の工程 4 で得られた樹脂 300 mg を、オルトーフタルアルデヒド (1.0 g)、ベンゼン (30 ml) 溶液中にて、80 度 C で 16 時間攪拌後、反応溶液を除き、ジメチルスルホキシド、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄した。その後、減圧下乾燥させた。得られた樹脂を、5 % の水を含むトリフルオロ酢酸で 1 時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮した。その後、高圧液体クロマトグラフィ (水・アセトニトリル、それぞれ 0.05 %、0.04 % トリフルオロ酢酸含有) を用いて精製を行い、目的物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 469、471

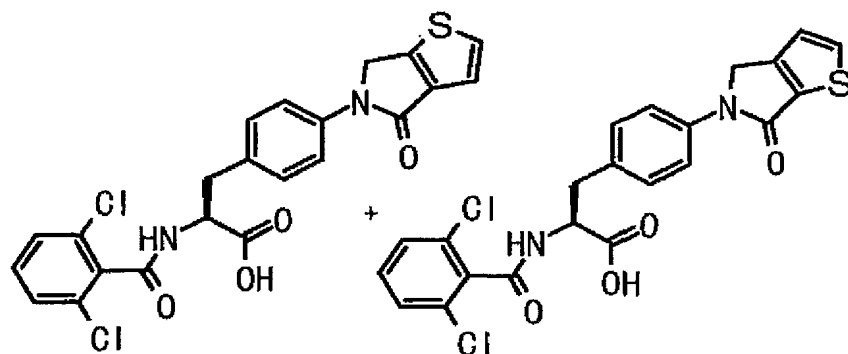
CHNO : C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>



#### 実施例 18

実施例 1 の工程 4 で得られた樹脂 300 mg を、2,3-チオフェンジカルボキシアレヒド (1.0 g)、ベンゼン (30 ml) 溶液中にて、80 度 C で 16 時間攪拌後、反応溶液を除き、ジメチルスルホキシド、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄した。その後、減圧下乾燥させた。得られた樹脂を、5 % の水を含有するトリフルオロ酢酸で 1 時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮した。その後、高圧液体クロマトグラフィ (水・アセトニトリル、それぞれ 0.05 %、0.04 % トリフルオロ酢酸含有) を用いて精製を行い、目的の混合物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>): 475、477

CHNOS : C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

(1-4-2)

実施例 19 一般式 (1-5) 中の化合物の合成

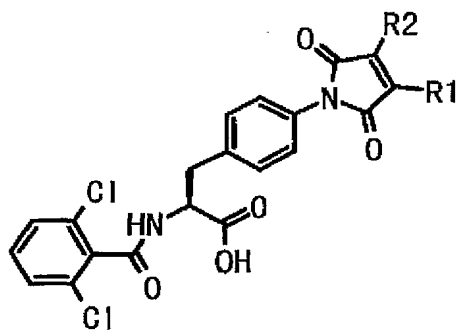
実施例 1 の工程 4 で得られた樹脂 100 mg と 2,3-ジメチルマレイン酸無水物を用い、実施例 1 と同様して合成し、目的物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 461、463

CHNO : C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

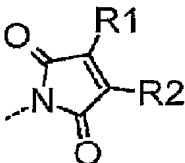
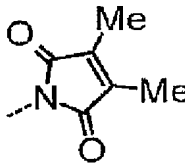
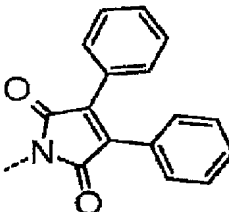
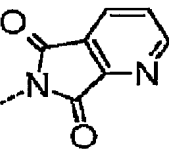
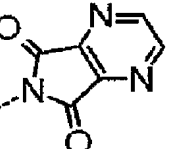
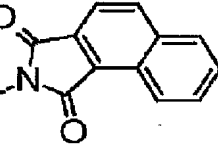
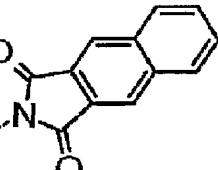
実施例 20 ~ 24

実施例 20 ~ 24 の化合物は、実施例 1 の工程 4 で得られた樹脂 100 mg とそれぞれ対応する酸無水物試薬を実施例 1 工程 5 にて用い、実施例 1 と同様の工程を経ることで合成し、目的物を得た。



(1-5)

表 2

実施例		MS実測値 (MH <sup>+</sup> )
19		461, 463
20		585, 587
21		484, 486
22		485, 487
23		533, 535
24		533, 535

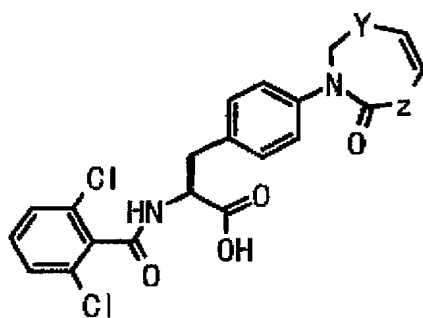
実施例 25 一般式 (1-6) 中の化合物の合成

実施例 1 の工程 4 で得られた樹脂 100 mg に、2-ニトロベンゼンスルフ

オニルクロライド 200 mg、2, 6-エールチジン 400  $\mu$ l をジクロロメタン 2 ml 溶液中作用させ、0°C で 24 時間静置した。次に、反応溶液を除き樹脂をジクロロメタン、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄した。得られた樹脂に、アリルブロマイド 200  $\mu$ l、炭酸カリウム 600 mg、NMP 1 ml を加え、この溶液を 35°C で 24 時間振とうした。反応溶液を除き樹脂をジクロロメタン、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄した。得られた樹脂は、減圧下、乾燥させた。その得られた樹脂に DBU 200  $\mu$ l、2-メルカプトエタノール 400  $\mu$ l、NMP 500  $\mu$ l を加え、24 時間、室温で振とうした。続いて、反応溶液を除き樹脂をジクロロメタン、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄した。得られた樹脂は、減圧下、乾燥させた。得られた樹脂に、NMP 20 ml、アクリル酸 100 mg、HOAt 60 mg、DIC 70  $\mu$ l の順に加え、室温で 2.5 時間攪拌した。次に、反応溶液を除き樹脂を NMP、ジクロロメタン、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄した。得られた樹脂は乾燥させた。この樹脂にジクロロメタン 5 ml を加え、そこに、(ベンジリデン)ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム(IV)ジクロリド 20 mg をアルゴン気流下に加え、室温で 24 時間攪拌した。次に、反応溶液を除き樹脂をジクロロメタン、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄した。得られた樹脂は 100% トリフルオロ酢酸で 1 時間処理し、樹脂から反応に用いた液をろ別した。得られた液を濃縮し、逆相 HPLC (SYMMETRY 19\*50mm 移動相水：アセトニトリルそれぞれ 0.1% TFA 入り) にて、精製し、目的化合物であるオレフィンメタセシス生成体を得た。

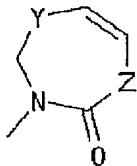
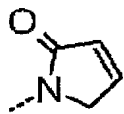
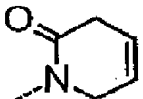
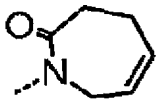
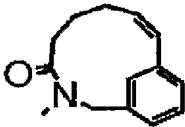
#### 実施例 26～28

実施例 26～28 の化合物は、実施例 1 の工程 4 で得られた樹脂 100 mg とそれぞれ対応するオレフィン構造を持つ、アルキルハライドとカルボン酸を用い、実施例 25 と同様の工程を経ることで合成し、目的物を得た。



(1-6)

表 3

実施例		MS実測値 (MH <sup>+</sup> )
25		419, 421
26		433, 435
27		447, 449
28		537, 539

## 実施例 29～32

上記表 1 の実施例 29～32 の化合物は、それぞれ対応する酸無水物試薬を  
実施例 1 工程 5 にて用い、実施例 1 と同様の工程を経ることで合成した。

## 実施例 33

表 1 の実施例 3 2 の合成中間体を用いて合成した。トリメリット酸無水物を用い、実施例 1 工程 5 と同様して合成した樹脂 (1 0 0 m g) に、NMP 20 ml, ジメチルアミン 1 0 0  $\mu$ l, HOAt 1 2 0 mg, DIC 1 4 0  $\mu$ l の順に加え、室温で 2.5 時間攪拌した。次に、反応溶液を除き樹脂を NMP, ジクロロメタン、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄した。得られた樹脂は乾燥させた。得られた樹脂を、5 % の水を含有するトリフルオロ酢酸で 1 時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮した。その後、高圧液体クロマトグラフィ (水・アセトニトリル、それぞれ 0. 0 5 %, 0. 0 4 % トリフルオロ酢酸含有) を用いて精製を行い、表 1 に示す目的物を 2. 0 m g 得た。

#### 実施例 3 4

実施例 1 の工程 4 を終了した樹脂 5 0 m g に、NMP 20 ml, 対応するトリフルオロメチルフタル酸 1 0 0 m g, HOAt 1 2 0 mg, DIC 1 4 0  $\mu$ l の順に加え、室温で 1 2 時間攪拌した。次に、反応溶液を除き樹脂を NMP, ジクロロメタン、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄した。得られた樹脂は乾燥させた。得られた樹脂を、5 % の水を含有するトリフルオロ酢酸で 1 時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮した。その後、高圧液体クロマトグラフィ (水・アセトニトリル、それぞれ 0. 0 5 %, 0. 0 4 % トリフルオロ酢酸含有) を用いて精製を行い、表 1 に示す目的物を 1. 0 m g 得た。

#### 実施例 3 5

表 1 の実施例 9 の合成中間体を用い、合成した。4-ニトロフタル酸無水物を用い、実施例 1 工程 5 と同様して合成した樹脂 (1 0 0 m g) に、塩化第二スズ・2水和物 (1. 0 g) の NMP (1 0 mL) ・EtOH (0. 5 mL) 溶液を加えて室温 1 6 時間反応させた後、反応溶液を除き、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄した。得られた樹脂に NMP (5. 0 mL)、ピリジン 1 mL、無水酢酸 1 mL を加えて、室温で、2 時間反応させた



後、反応溶液を除き、ジメチルスルホキシド、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。その後、減圧下乾燥させた。得られた樹脂を、5%の水を含有するトリフルオロ酢酸で1時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮した。その後、高圧液体クロマトグラフィ（水・アセトニトリル、それぞれ0.05%、0.04%トリフルオロ酢酸含有）を用いて精製を行い、表1に示す目的物を3.2mg得た。

### 実施例36

表1の実施例35の合成中間体を用い、合成した。実施例35の塩化第二スズ・2水和物処理して得られた樹脂を、5%の水を含有するトリフルオロ酢酸で1時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮した。その後、高圧液体クロマトグラフィ（水・アセトニトリル、それぞれ0.05%、0.04%トリフルオロ酢酸含有）を用いて精製を行い、表1に示す目的物を0.2mg得た。

### 実施例37 一般式(1-7)中の化合物の合成

#### 工程1 樹脂の調整

Wangレジン(0.76mmol/g、2.3g)にFmoc-Phe(4-nitro)-OH(2.5g)、2,6-ジクロロベンゾイルクロリド(0.745mL)、ピリジン(1.5mL)のNMP(25mL)溶液を加え、室温で16時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回、NMPで2回洗浄した。さらに、樹脂上の未反応の水酸基をキャッピングするために、無水酢酸(20mL)、ピリジン(20mL)、NMP(20mL)で2時間処理した後、余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程2 Fmoc基の除去

工程1で得られた樹脂に、20%ピペリジンの溶液(25mL)を加えて

10分間反応させた後、溶媒を除去し、さらに、20%ピペリジンのNMP溶液(25 mL)を加えて10分間反応させ、溶媒を除去し、NMP、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

### 工程3 アシル化反応

工程2で得られた樹脂2.0 gに、2,6-ジクロロベンゾイルクロリド(1.1 mL)、2,6-ルチジン(1.6 mL)、NMP(26 mL)を加えて16時間反応させた後、溶媒を除去し、NMP、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

### 工程4 ニトロ基の還元

塩化第二スズ・2水和物(15.0 g)のNMP(30 mL)・EtOH(1.5 mL)溶液を、工程3で得られた樹脂1.5 gに加えて室温16時間反応させた後、反応溶液を除き、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。

### 工程5 イミド環の構築

工程4で得られた樹脂100 mgを、3,4,5,6-テトラヒドロフタル酸無水物(500 mg)、ベンゼン(32 mL)溶液の中に、80度Cで16時間攪拌後、反応溶液を除き、ジメチルスルホキシド、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。その後、減圧下乾燥させた。得られた樹脂に、無水酢酸20 mLを加え、95度Cで16時間攪拌後、反応溶液を除き、ジメチルスルホキシド、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。その後、減圧下乾燥させた。

### 工程6 脱樹脂

工程5で得られた樹脂を、5%の水を含有するトリフルオロ酢酸で1時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮した。その後、高圧液体クロマトグラフィ(水・アセトニトリル、それぞれ0.05%、0.04%トリフルオ

口酢酸含有)を用いて精製を行い、目的物を7.8mg得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>): 487、489

CHNO : C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

実施例38～51

実施例38～51の化合物は、それぞれ対応する酸無水物試薬を実施例37工程5にて用い、実施例37と同様の工程を経ることで合成した。

実施例52～54

実施例52～54の化合物は、それぞれ対応する酸無水物試薬を用い、実施例14と同様の工程を経ることで合成した。

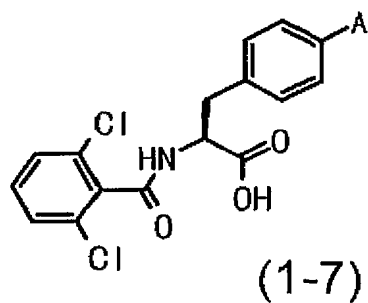
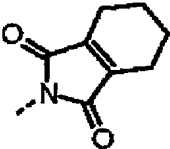
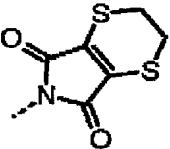
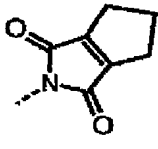
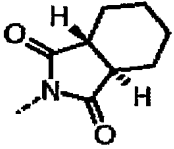
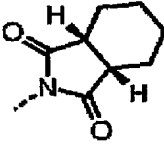
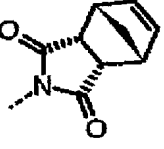
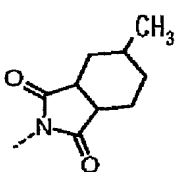
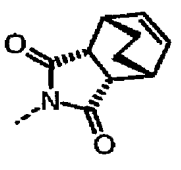
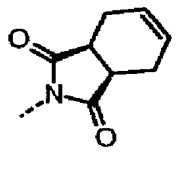
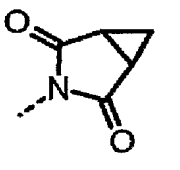
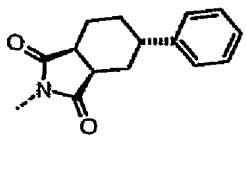
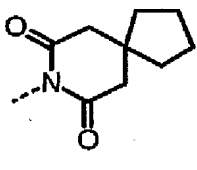
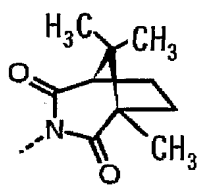
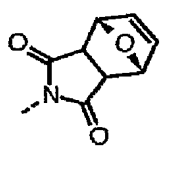
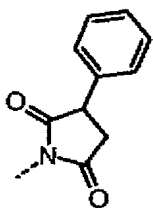
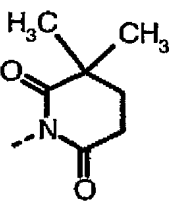
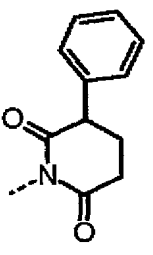
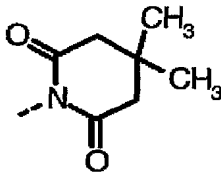
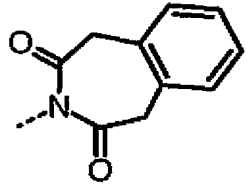


表 4

実施例	A	MS 実測値 (MH <sup>+</sup> )
37		487, 489
38		523, 525
39		473, 475
40		489, 491
41		489, 491
42		499, 501

43		503, 505
44		513, 515
45		487, 489
46		447, 449
47		565, 567
48		503, 505
49		517, 519
50		501, 503

51		511, 513
52		477, 479
53		525, 527
54		477, 479
82		511, 513

# 実施例 55 式 (1-8) の化合物の合成

## 工程 1 Boc-Phe(4-NO<sub>2</sub>)-OEt の合成

Boc-Phe(4-NO<sub>2</sub>)-OH 5 g、 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 3.09 g、 エタノール 5 ml、 ジメチルアミノピリジン 2 g をジクロロメタン中で 3 日間攪拌した。1 N 塩酸、飽和炭酸

水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去し、表題化合物を得た。

収量 4.6 g

H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (3H, t), 1.40 (9H, s), 3.05-3.35 (2H, m), 4.20 (2H, q), 4.60 (1H, m), 5.10 (1H, br), 7.35 (2H, d), 8.15 (2H, d).

工程2 Boc-Phe(4-NH<sub>2</sub>)-OEt

Boc-Phe(4-NO<sub>2</sub>)-OEt 4.6 g、10%パラジウム炭素(50%含水) 900 mg、エタノールの混合物を水素雰囲気下一晩攪拌した後、セライトろ過、溶媒留去し表題化合物を得た。

収量 4.4 g

H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (3H, t), 1.40 (9H, s), 2.95 (2H, br), 4.15 (2H, q), 4.45 (1H, m), 4.95 (1H, br), 6.60 (2H, d), 6.95 (2H, d).

工程3 (2S)-2-アミノ-3-[4-(4-メチル-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 塩酸塩の合成

Boc-Phe(4-NH<sub>2</sub>)-OEt 2.75 g、3-メチル無水フタル酸 1.67 g、ベンゼン 40 mlの混合物を加熱還流した。酢酸エチルを加え1N塩酸、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残留物をヘキサンで洗浄して得た(2S)-2-(t-ブトキシアミノ)-3-[4-(4-メチル-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)フェニル]プロピオン酸 エチルエステルに4N塩化水素を含有するジオキサンを加え2時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物を酢酸エチルで洗浄し表題化合物を得た。

収量 1.9 g

H-NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.15 (3H, m), 2.65 (3H, s), 3.10-3.40 (2H, m), 4.15

(2H, m), 4.30 (1H, t), 7.40 (4H, s), 7.65-7.80 (3H, m), 8.70 (3H, br)

工程4 (2S)-2-(2-クロロ-6-メチル-ベンゾイルアミノ)-3-[4-(4-メチル-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)フェニル]プロピオン酸 エチルエステルの合成

2-クロロ-6-メチル安息香酸 88. 2 mg、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 99. 1 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物 79. 1 mg、トリエチルアミン 107  $\mu$ l、(2S)-2-アミノ-3-[4-(4-メチル-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 塩酸塩 100 mg、ジクロロメタン 1 ml の混合物を 45℃で一晩攪拌した。この混合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより表題化合物を得た。

収量 110. 6 mg

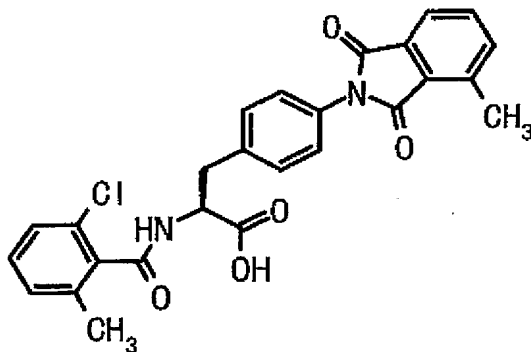
MS (ESI, m/z) 503 (M-H)-

工程5 (2S)-2-(2-クロロ-6-メチル-ベンゾイルアミノ)-3-[4-(4-メチル-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)フェニル]プロピオン酸の合成

(2S)-2-(2-クロロ-6-メチル-ベンゾイルアミノ)-3-[4-(4-メチル-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)フェニル]プロピオン酸 エチルエステルと 3 N 塩酸の混合物を 80℃で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残留物を逆相 HPLC で精製し表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 477 (MH+)





(1-8)

実施例 56～63 一般式 (1-9) 中の化合物の合成

実施例 56～63 の化合物は、それぞれ対応するカルボン酸試薬を用いて実施例 55 工程 4、5 と同様の工程を経ることで合成した。

なお、下記表 5 中の置換安息香酸は、以下のようにして合成した。

参考例 1 2-クロロ-6-トリフルオロメチル安息香酸の合成

3-クロロベンゾトリフルオリド 500 mg とテトラヒドロフラン 3 ml の混合物を -50℃ に冷却し、そこへ 1.6 M ノルマルブチルリチウム ヘキサン溶液 2 ml を加え 1 時間攪拌した。この混合物をドライアイスに開けたのち、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で希釈した。トルエンで洗浄後、水層を塩酸で酸性とし酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去して得られた残留物を逆相 HPLC で精製し表題化合物を得た。

収量 244 mg

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.68 (1H, t), 7.80 (1H, d), 7.88 (1H, d).

MS (ESI, m/z) 223 (M-H)-

参考例 2 2-ブロモ-6-クロロ安息香酸の合成

3-ブロモクロロベンゼン 500 mg、テトラヒドロフラン 3 ml の混合物を -78℃ に冷却し、そこへ 2.0 M リチウムジイソプロピルアミド ヘプタ

ン／テトラヒドロフラン／エチルベンゼン溶液 1.3 ml を加えた。2 時間攪拌後、ドライアイスにあげ参考例 1 と同様の洗浄、抽出操作を行い粗製物を得た。この粗製物をヘキサン－酢酸エチル混合溶媒洗浄することにより表題化合物を得た。収量 317 mg

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.40 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.70 (1H, d).

MS (ESI, m/z) 233 (M-H)-

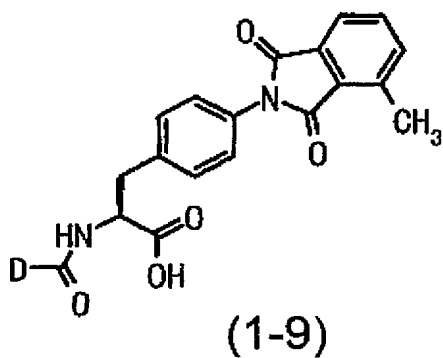
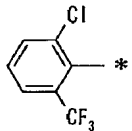
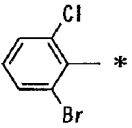
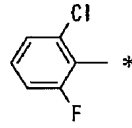
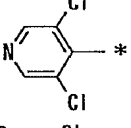
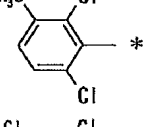
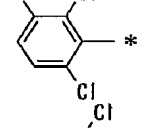
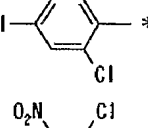
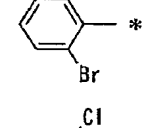
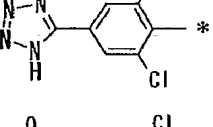
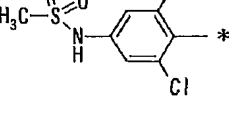


表 5

実施例	D	MS実測値 (MH+)
5 6		5 3 1
5 7		5 4 1
5 8		4 8 1
5 9		4 9 8
6 0		5 1 1
6 1		5 3 1
6 2		5 3 1
6 3		5 4 2
8 3		5 6 3 (M-H) -
8 4		5 8 8 (M-H) -

## 実施例 6 4

実施例 4 で得られた化合物 (10 mg) をメタノール 0.5 ml に懸濁し、2.0 M トリメチルシリルジアゾメタン ヘキサン溶液 (0.303 ml) を加えたのち室温で 30 分放置した。反応液を減圧濃縮し表 6 に示す目的化合物を 10 mg 得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>): 511、513

CHNO : C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

## 実施例 6 5

実施例 6 で得られた化合物 (10 mg) をメタノール 0.5 ml に懸濁し、2.0 M トリメチルシリルジアゾメタン ヘキサン溶液 (0.303 ml) を加えたのち室温で 30 分放置した。反応液を減圧濃縮後、高圧液体クロマトグラフィ (水・アセトニトリル、それぞれ 0.05%、0.04% トリフルオロ酢酸含有) を用いて精製を行い、表 6 に示す目的物を 3 mg 得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>): 511、513

CHNO : C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

## 実施例 6 6

実施例 1 で得られた化合物 (10 mg) をメタノール 0.5 ml に懸濁し、2.0 M トリメチルシリルジアゾメタン ヘキサン溶液 (0.303 ml) を加えたのち室温で 30 分放置した。反応液を減圧濃縮後、高圧液体クロマトグラフィ (水・アセトニトリル、それぞれ 0.05%、0.04% トリフルオロ酢酸含有) を用いて精製を行い、表 6 に示す目的物を 3 mg 得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>): 497、499

CHNO : C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

## 実施例 6 7

実施例 29 で得られた化合物 (10 mg) をメタノール 0.5 ml に懸濁し、

2. 0Mトリメチルシリルジアゾメタン ヘキサン溶液 (0.303ml) を加えたのち室温で30分放置した。反応液を減圧濃縮後、高圧液体クロマトグラフィ (水・アセトニトリル、それぞれ0.05%、0.04%トリフルオロ酢酸含有) を用いて精製を行い、表6に示す目的物を3.5mg得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>): 515、517

CHNO : C25H17Cl2FN2O5

#### 実施例68

実施例38で得られた化合物 (10mg) をメタノール 0.5mlに懸濁し、2. 0Mトリメチルシリルジアゾメタン ヘキサン溶液 (0.303ml) を加えたのち室温で30分放置した。反応液を減圧濃縮後、高圧液体クロマトグラフィ (水・アセトニトリル、それぞれ0.05%、0.04%トリフルオロ酢酸含有) を用いて精製を行い、表6に示す目的物を4mg得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>): 537、539

CHNO : C23H18Cl2N2O5S2

#### 実施例69

実施例48で得られた化合物 (9.5mg) をメタノール 0.475mlに懸濁し、2. 0Mトリメチルシリルジアゾメタン ヘキサン溶液 (0.288ml) を加えたのち室温で30分放置した。反応液を減圧濃縮後、高圧液体クロマトグラフィ (水・アセトニトリル、それぞれ0.05%、0.04%トリフルオロ酢酸含有) を用いて精製を行い、表6に示す目的物を3mg得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>): 517、519

CHNO : C26H26Cl2N2O5

#### 実施例70

実施例37で得られた化合物 (4.4mg) をメタノール 0.22mlに懸濁し、2. 0Mトリメチルシリルジアゾメタン ヘキサン溶液 (0.133ml)

を加えたの室温で30分放置した。反応液を減圧濃縮後、高圧液体クロマトグラフィ（水・アセトニトリル、それぞれ0.05%、0.04%トリフルオロ酢酸含有）を用いて精製を行い、表6に示す目的物を2mg得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 501、503

CHNO : C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

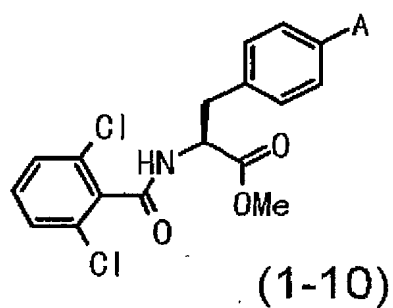
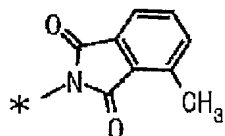


表 6

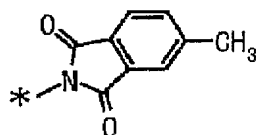
実施例	A	MS実測値 (MH <sup>+</sup> )
-----	---	--------------------------

64



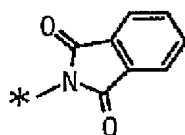
511, 513

65



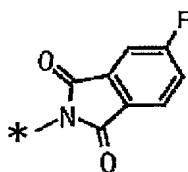
511, 513

66



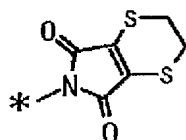
497, 499

67



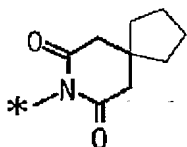
515, 517

68



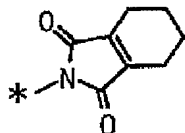
537, 539

69



517, 519

70



501, 503

表 1 の実施例 7 1 ～ 8 1 の化合物は下記の方法に合成した。

#### 実施例 7 1

実施例 3 の合成中間体を用い、合成した。方法は、対応する試薬を用いて、実施例 3 6 と同様にして、目的物を 2. 3 m g 得た。

#### 実施例 7 2

実施例 5 の合成中間体であるフェノール部分構造を持つ樹脂 1 0 0 m g にトルエン 2 m l、トリ-*n*-ブチルホスフィン 2 5 0 u l、メタノール 4 6 u l 加え、0 °C で 1 時間攪拌後、アゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル溶液（トルエン中 4 0 % 含有）を 5 0 5 u l 加え、室温に戻して 1 時間攪拌した。反応溶液を除き、ジメチルスルホキシド、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄した。その後、減圧下乾燥させた。得られた樹脂を、5 % の水を含有するトリフルオロ酢酸で 1 時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮した。その後、高圧液体クロマトグラフィ（水・アセトニトリル、それぞれ 0. 0 5 %、0. 0 4 % トリフルオロ酢酸含有）を用いて精製を行い、目的物を 1 0. 0 m g 得た。

#### 実施例 7 3 ～ 7 6

実施例 3 の合成中間体を用い、合成した。方法は、対応する試薬を用いて、実施例 7 2 と同様にして、目的物を得た。

#### 実施例 7 7

対応する試薬を用いて、実施例 5 と同様にして、目的物 1 3. 5 m g を得た。

#### 実施例 7 8 ～ 8 0

実施例 7 7 の合成中間体を用い、合成した。方法は、対応する試薬を用いて、実施例 7 2 と同様にして、目的物を得た。

#### 実施例 8 1



実施例 1 と同様にして、対応する試薬を用いて、目的物を得た。

## 実施例 8 2

前出 表 6 の実施例 8 2 の化合物は、実施例 3 7 と同様にして、対応する試薬を用いて、目的物を 1.0 mg 得た。

実施例 8 3 (2S)-2-(2,6-ジクロロ-4-テトラゾール-1-ル-ベンゾイルアミノ)-3-[4-(4-メチル-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)フェニル]プロピオン酸の合成

工程 1 (2S)-2-(2,6-ジクロロ-4-テトラゾール-1-ル-ベンゾイルアミノ)-3-[4-(4-メチル-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)フェニル]プロピオン酸 エチルエステル

2,6-ジクロロ-4-テトラゾール安息香酸 35 mg、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 30 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物 23 mg、トリエチルアミン 15 mg、(2S)-2-アミノ-3-[4-(4-メチル-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)フェニル]プロピオン酸 エチルエステル 塩酸塩 35 mg、ジクロロメタン 5 ml の混合物を室温で 3 日間攪拌した。この混合物を濃縮した後、0.1%トリフルオロ酢酸を含有する水-アセトニトリル混合溶媒で懸濁、濾取することにより表題化合物を得た。

収量 22 mg

MS (ESI, m/z) 591 (M-H)-

工程 2 (2S)-2-(2,6-ジクロロ-4-テトラゾール-1-ル-ベンゾイルアミノ)-3-[4-(4-メチル-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)フェニル]プロピオン酸

(2S)-2-(2,6-ジクロロ-4-テトラゾール-1-ル-ベンゾイルアミノ)-3-[4-(4-メチル-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソイン

ドールー 2-イル) フェニル] プロピオン酸 エチルエステル 22 mg、4 N 塩化水素を含有するジオキサン溶液 10 ml と水 10 ml の混合物を 80 °C で一晩攪拌した。溶媒を留去し残留物を、逆相 HPLC で精製し、表題化合物 (表 7 に示す実施例 83 の化合物) を得た。

収量 19 mg

MS (ESI, m/z) 563 (M-H)-

なお、2, 6-ジクロロ-4-テトラゾール安息香酸は、以下のように合成した。

工程 1 2, 6-ジクロロ-4-メトキシカルボニル安息香酸 メチルエステルの合成

2, 6-ジクロロ-4-カルボキシ安息香酸 (メイブリッジ) 500 mg とメタノール 15 ml の混合物に 2 M トリメチルシリルジアゾメタンを含有するヘキサン溶液を反応の終点まで加えた。反応液を濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し表題化合物を得た。

収量 612 mg

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.95 (3H, s), 4.00 (3H, s), 8.00 (2H, s).

工程 2 2, 6-ジクロロ-4-カルボキシ安息香酸 メチルエステルの合成

2, 6-ジクロロ-4-メトキシカルボニル安息香酸 メチルエステル 560 mg、水酸化ナトリウム 85 mg、水 5 ml、テトラヒドロフラン 5 ml の混合物を 1 時間攪拌した。1 N 塩酸で希釈し酢酸エチルを抽出溶媒として常法により処理し、表題化合物を得た。

収量 530 mg

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.00 (3H, s), 8.05 (2H, s).

工程 3 2, 6-ジクロロ-4-カルバモル安息香酸 メチルエステルの合成

2, 6-ジクロロ-4-カルボキシ安息香酸 メチルエステル 300 mg、

トリエチルアミン 210  $\mu$ l とテトラヒドロフラン 4 ml の混合物にクロロ蟻酸エチル 126  $\mu$ l を加えた。生じた沈殿を濾別し濾液に (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 136 mg を加え一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒として常法により処理し、表題化合物を得た。

収量 277 mg

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.00 (3H, s), 5.90 (2H, br), 7.75 (2H, s).

#### 工程 4 2, 6-ジクロロ-4-シアノ安息香酸 メチルエステルの合成

2, 6-ジクロロ-4-カルバモル安息香酸メチルエステル 277 mg、トリフルオロ酢酸無水物 315  $\mu$ l、ピリジン 542  $\mu$ l とジオキサン 5 ml の混合物を一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒として常法により処理したのちシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル-ヘキサン）で精製し表題化合物を得た。

収量 187 mg

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.00 (3H, s), 7.60 (2H, s).

#### 工程 5 2, 6-ジクロロ-4-テトラゾール安息香酸 メチルエステルの合成

2, 6-ジクロロ-4-シアノ安息香酸メチルエステル 185 mg、アジドトリブチルチン 266 mg とトルエン 5 ml の混合物を 100 °C で 3 日間攪拌した。反応液を濃縮した後、酢酸エチルで希釈しセライト濾過後、濾液を濃縮し残留物を、逆相 HPLC で精製し表題化合物を得た。

収量 110 mg

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.00 (3H, s), 8.15 (2H, s).

MS (ESI, m/z) 271 (M-H)-

#### 工程 6 2, 6-ジクロロ-4-テトラゾール安息香酸の合成

2, 6-ジクロロ-4-テトラゾール安息香酸メチルエステル 110 mg

、1 M BBr<sub>3</sub>を含有するジクロロメタン溶液0.5 mlとジクロロメタン5 mlの混合物を一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒として常法に従って処理し、逆相HPLCで精製し表題化合物を得た。

収量 35 mg

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.20 (2H, s).

MS (ESI, m/z) 257 (M-H)-

#### 実施例 8 4

対応するカルボン酸試薬を用いて実施例 8 3と同様の工程を経ることで、表 7に示す実施例 8 4の化合物を合成した。

なお、2, 6-ジクロロ-4-メタンスルホニルアミノ安息香酸は、以下のようにして合成した。

工程 1 2, 6-ジクロロ-4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)安息香酸メチルエステルの合成

2, 6-ジクロロ-4-カルボキシ安息香酸メチルエステル150 mg、ジフェニルフォスホリルアジド193 mg、トリエチルアミン71 mgと*t*-ブタノール5 mlの混合物を100℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮した後、酢酸エチルを抽出溶媒として常法に従って処理したのちシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し目的物を得た。

収量 180 mg

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.50 (9H, s), 3.95 (3H, s), 6.65 (1H, s), 7.40 (2H, s).

工程 2 2, 6-ジクロロ-4-[ビス(メタンスルホニル)アミノ]安息香酸メチルエステルの合成

2, 6-ジクロロ-4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)安息香酸メチルエステル180 mgに4 N塩化水素を含有するジオキサン溶液10 mlを加え

2時間撹拌した後、溶媒を留去した。その残留物、トリエチルアミン100mg、メタンスルホニルクロライド70mgとジクロロメタン10mlの混合物を一晩撹拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒として常法に従い処理して得られた残差を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で懸濁、濾取することにより、表題化合物を得た。

収量 100mg

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.40 (6H, s), 4.00 (3H, s), 7.35 (2H, s).

工程3 2, 6-ジクロロ-4-メタンスルホニルアミノ安息香酸メチルエステルの合成

2, 6-ジクロロ-4-[ビス(メタンスルホニル)アミノ]安息香酸メチルエステル100mg、1N水酸化ナトリウム水溶液3ml、エタノール10mlの混合物を撹拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを抽出溶媒として常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 60mg

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.10 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.10 (1H, s), 7.20 (2H, s).

工程4 2, 6-ジクロロ-4-メタンスルホニルアミノ安息香酸の合成

2, 6-ジクロロ-4-メタンスルホニルアミノ安息香酸メチルエステル100mgを実施例83のカルボン酸合成の工程6と同様にして目的物を得た。

収量 50mg

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3.20 (3H, s), 7.30 (2H, s), 10.40 (1H, s).

実施例85

実施例1の行程4から得られた樹脂を常法に準じて、2-ヨードベンゾイル化したものを調製した。得られた樹脂100mgにNMP20ml、トリエチルアミン2ml、アクリル酸メチル1ml、ビス(トリフェニルフォスフィン)

パラジウムジクロリド 500 mg を加え、80 °C にて 12 時間攪拌した。反応液を除き、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄した。その後、減圧下乾燥させた。得られた樹脂を、5 % の水を含むトリフルオロ酢酸で 1 時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮した。その後、高圧液体クロマトグラフィ（水・アセトニトリル、それぞれ 0.05 %、0.04 % トリフルオロ酢酸含有）を用いて精製を行い、表 7 に示す実施例 85 の化合物を 29.3 mg 得た。

#### 実施例 86 ~ 87

それぞれ対応するオレフィン試薬を用いて実施例 85 と同様の工程を経ることで合成した。表 7 に示す実施例 86 は、目的物を 17.4 mg、実施例 87 は、目的物を 22.3 mg それぞれ得た。

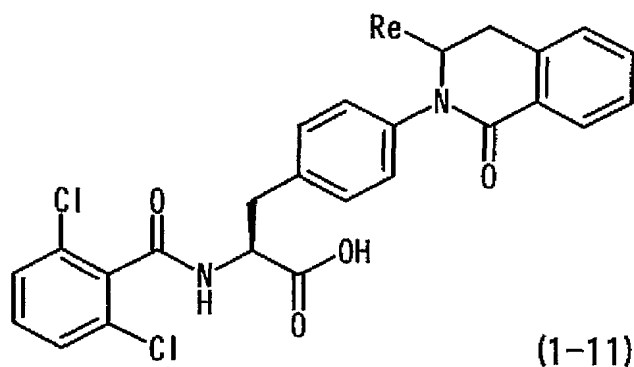


表 7

実施例	Re	MS実測値 (MH+)
85	Methoxycarbonyl	541, 543
86	Acetyl	525, 527
87	Cyano	508, 510

#### 実施例 88 VCAM阻害活性 (VCAM-1/ $\alpha 4\beta 1$ 結合アッセイ)

インテグリン $\alpha 4\beta 1$ を発現していることが知られているヒトT細胞系細胞株Jurkat (ATCC TIB-152) のVCAM-1への結合を阻害する試験物質の能力を測定した。96ウェルのマイクロタイタープレート (Nunc Maxisorp) に緩衝液A (0.1 M NaHCO<sub>3</sub>、pH 9.6) で希釈した組換えヒトVCAM-1 (R&D systems) 溶液 (500 ng/ml) を100 $\mu$ l/ウェル加え、4°Cで一晩インキュベートした。結合していないVCAM-1はPBSで1回洗浄することにより除いた。洗浄後、ブロックエース (大日本製薬) をPBSで4倍に希釈した緩衝液 (緩衝液B) を150 $\mu$ l/ウェル加え、室温で1時間インキュベートした。緩衝液Bの除去後に、PBSで1回洗浄を実施した。

Jurkat細胞をダルベッコ改変イーグル培地 (SIGMA、以下DMEMと呼ぶ) で2回洗浄し、10 $\mu$ g/mlのCalcein-AM (和光純薬) を含むDMEM中で37°C、30分間、暗所にてインキュベートすることにより蛍光標識した後、結合緩衝液 (20mM HEPES、0.1% BSAを含むDMEM) に再懸濁した。

プレートに結合緩衝液で希釈した種々の濃度の試験物質を50 $\mu$ l加え、直ちに蛍光標識したJurkat細胞 (4 $\times 10^6$  細胞/ml) を50 $\mu$ l加え (最終容量100 $\mu$ l/ウェル)、室温で30分間インキュベートした。プレート振盪機 (IKA MTS-4) 上で800rpm、30秒間振盪し、直ちに溶液を除去することにより、結合していない細胞を除いた。蛍光プレートリーダー (Wallac 1420 ARVOマルチラベルカ

ウンター)を用いてウェルに残った結合細胞の蛍光量を定量した(フィルター励起波長:485nm、発光波長:535nm)。ここで得られた蛍光強度はVCAM-1に結合してプレート上に残ったJurkat細胞の数に比例する。試験物質を含まないウェルの蛍光強度を100%とした時の種々の濃度における各試験物質の結合率を求め、50%結合阻害をもたらす濃度 $IC_{50}$ を計算した。

得られた試験結果を表8に示す。

#### 実施例89 VCAM阻害活性 (VCAM-1/ $\alpha 4\beta 7$ 結合アッセイ)

インテグリン $\alpha 4\beta 7$ を発現していることが知られているヒトB細胞リンパ腫細胞株RPMI-8866のVCAM-1への結合を阻害する試験物質の能力を測定した。

96ウェルのマイクロタイタープレート(Nunc Maxisorp)に緩衝液A(0.1M  $NaHCO_3$ 、pH 9.6)で希釈した組換えヒトVCAM-1(R&D systems)溶液(500ng/ml)を100 $\mu$ l/ウェル加え、4°Cで一晩インキュベートした。結合していないVCAM-1はPBSで1回洗浄することにより除いた。洗浄後、ブロックエース(大日本製薬)をPBSで4倍に希釈した緩衝液(緩衝液B)を150 $\mu$ l/ウェル加え、室温で1時間インキュベートした。緩衝液Bの除去後に、PBSで1回洗浄を実施した。

RPMI-8866細胞を10 $\mu$ g/mlのCalcein-AM(和光純薬)を含むダルベッコ改変イーグル培地(SIGMA、以下DMEMと呼ぶ)中で37°C、30分間インキュベートすることにより蛍光標識した後、4mMの $MnCl_2$ を含む結合緩衝液(20mM HEPES、0.1% BSAを含むDMEM)に再懸濁した。

プレートに結合緩衝液で希釈した種々の濃度の試験物質を50 $\mu$ l加え、直ちに蛍光標識したRPMI-8866細胞( $4 \times 10^6$ 細胞/ml)を50 $\mu$ l加え(最終容量100 $\mu$ l/ウェル)、室温で30分間インキュベートした。プレート振盪機(IKA MTS-4)上で800rpm、30秒間振盪し、直ちに溶液を除去することにより、結合していない細胞を除いた。蛍光プレートリーダー(Wallac 1420 ARVOマルチラベル



カウンター)を用いてウェルに残った結合細胞の蛍光量を定量した(フィルター 励起波長:485nm、発光波長:535nm)。ここで得られた蛍光強度はVCAM-1に結合してプレート上に残ったRPMI-8866細胞の数に比例する。試験物質を含まないウェルの蛍光強度を100%とした時の種々の濃度における各試験物質の結合率を求め、50%結合阻害をもたらす濃度 $IC_{50}$ を計算した。

得られた試験結果を表8に示す。

表 8

实施例番号	阻害活性 IC50 ( $\mu$ M)	
	$\alpha 4 \beta 1$ /VCAM	$\alpha 4 \beta 7$ /VCAM
1	0.21	0.0097
2	0.14	0.008
3	0.33	0.0085
4	0.5	0.02
6	0.24	0.011
7	0.27	0.018
9	0.77	0.024
15	0.74	0.034
16	1.1	0.027
17	1.9	0.14
25	5	0.16
26	5.3	0.08
27	2.8	0.073
29	0.6	0.023
30	0.45	0.046
33	0.26	0.0089
36	0.033	0.0026
37	0.14	0.0058
38	0.22	0.013
40	0.24	0.018
41	0.63	0.019
42	0.56	0.021
43	1.6	0.043
44	1.4	0.039
45	1.2	0.019
46	1.7	0.042
47	2.1	0.092
48	1.3	0.021
49	2	0.06
59	0.073	0.01
71	0.41	0.23
72	0.15	0.0045
73	0.21	0.0085
74	1.2	0.11
75	0.79	0.055
76	1.2	0.096
77	0.77	0.073
78	0.52	0.042
79	0.57	0.086
80	1.1	0.080
81	0.58	0.044
82	3.50	0.90
83	0.0059	0.00055
84	0.015	0.0006
85	1.10	0.084
86	0.53	0.039
87	0.77	0.084

上記から明らかなのごとく新規フェニルアラニン誘導体は優れた $\alpha 4$ インテグリン阻害活性を示した。

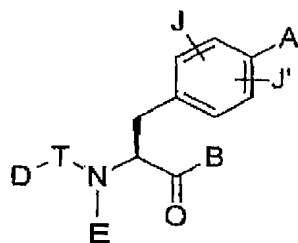
本発明の新規フェニルアラニン誘導体は優れた $\alpha 4$ インテグリン阻害活性を示した。従って本発明の新規フェニルアラニン誘導体は $\alpha 4$ インテグリン依存性の接着過程が病態に關与する炎症性疾患、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移、移植拒絶いずれかの治療剤または予防剤を提供するものである。上記炎症性腸疾患には、クローン病及び潰瘍性大腸炎が含まれる。

本発明の化合物は、経口投与時の血中濃度あるいはバイオアベイラビリティが高く経口剤として有用である。

又、本発明の化合物は、酸性あるいはアルカリ性溶液中での安定性に優れ、例えば種々の剤型への適用が可能である。

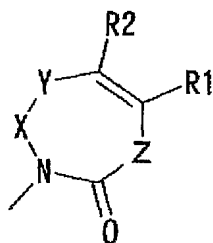
## 請求の範囲

1. 下記一般式(1)で示されるフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

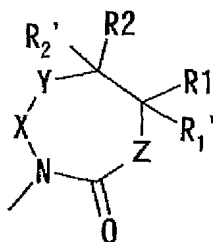


(1)

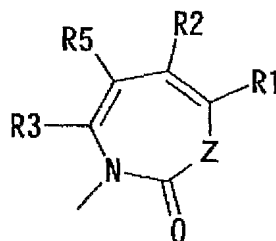
[Aは下記一般式(2-1)、(2-2)又は(2-3)で表される基を表し、



(2-1)



(2-2)



(2-3)

XはC(=O)、C(-R3)(-R4)のいずれかを表し、

Yは原子間結合、C(-R5)(-R6)、C(-R7)=C(-R8)、低級アルキル鎖(鎖中に酸素原子又は、硫黄原子又は、芳香環のいずれか1つあるいは2つを含んでも良い)のいずれかを表し、

Zは原子間結合、C(-R9)(-R10)、C(-R11)(-R12)-C(-R13)(-R14)、低級ア

ルキル鎖（鎖中に酸素原子又は、硫黄原子又は、芳香環のいずれか1つあるいは2つを含んでも良い）、炭素数2又は3のアルキレン鎖（鎖中に酸素原子又は、硫黄原子又は、芳香環のいずれか1つあるいは2つを含んでも良い）のいずれかを表し、

ここで、R1からR14及びR1'とR2'は、それぞれ、水素原子、低級アルキル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、低級アルケニル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、低級アルキニル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基のいずれかを表し、

また、R1とR2は結合して一般式(2-1)又は(2-3)で表される環上のC=Cと共に飽和又は不飽和の環を形成してもよく、R7とR8は結合して一般式(2-1)で表される環上のC=Cと共に飽和又は不飽和の環を形成してもよく、また、R2とR5は結合して一般式(2-1)で表される環上のC-Cと共に環を形成してもよく、また、R1とR1'、R2とR2'、R1'とR2'、R7とR8はそれぞれ結合して一般式(2-2)で表される環上のC-Cと共に飽和又は不飽和の環を形成してもよく、また、R2とR5又はR2'とR5は結合して一般式(2-2)で表される環上のC-Cと共に環を形成してもよく、

ここで形成される環には置換基が1つ又は複数あってもよく（複数の場合にはこれらは同一でも異なってもよく）、該置換基は、ハロゲン原子、水酸基、

低級アルキル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、低級アルケニル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、低級アルキニル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキル（環中にヘテロ原子を含んでも良い）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルホニルアミノ基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表し、また、複数の置換基は、それぞれの間で環を形成してもよく、

Bはヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ヒドロキシルアミノ基のいずれかを表し、

Eは水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかを表し、

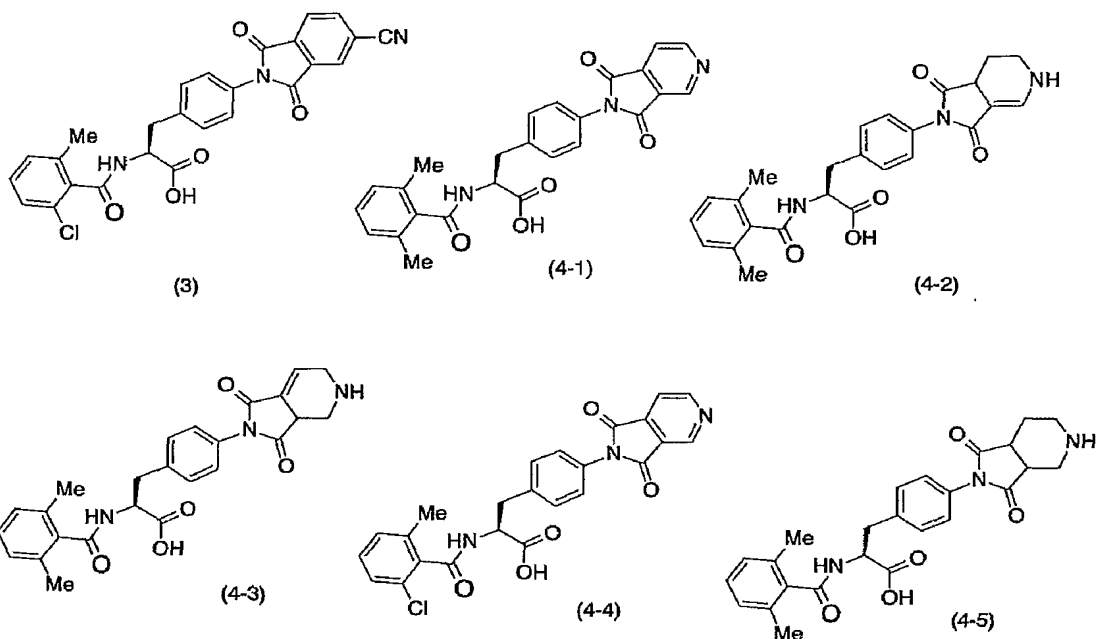
Dは低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環

状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキル（環中にヘテロ原子を含んでも良い）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルホニルアミノ基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表し、

また、E 及び D は結合して環を形成してもよく、場合により、環中に 1 または 2 個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてもよく、

T は原子間結合、C(=O)、C(=S)、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、NH-C(=O)、NH-C(=S)、CH<sub>2</sub>-C(=O)、CH=CH-C(=O)のいずれかを表し、

J 及び J' はそれぞれ同一でも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基のいずれかを表すが、但し、下記式 (3) 及び (4-1) ~ (4-5) で表される化合物を除く。]



2. Aが、一般式 (2-1) 又は (2-2) で表される基を表し、R1からR14及びR1'とR2'が、それぞれ、水素原子、低級アルキル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、低級アルケニル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、低級アルキニル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルコキシ基のいずれかを表し、

また、R1とR2、R7とR8はそれぞれ結合して一般式(2-1)で表される環上のC=Cと共に飽和又は不飽和の環を形成してもよく、また、R2とR5は結合して一般式(2-1)で表される環上のC-Cと共に環を形成してもよく、また、R1とR1'、R2



とR2'、R1'とR2'、R7とR8はそれぞれ結合して一般式(2-2)で表される環上のC-Cと共に飽和又は不飽和の環を形成してもよく、また、R2とR5又は R2' とR5は結合して一般式(2-2)で表される環上のC-Cと共に環を形成してもよく、

ここで形成される環には置換基が1つ又は複数あってもよく（複数の場合にはこれらは同一でも異なってもよく）、該置換基は、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、低級アルケニル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、低級アルキニル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキル（環中にヘテロ原子を含んでも良い）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表し、また、複数の置換基は、それぞれの間で環を形成してもよく、

Dは低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル

基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキル（環中にヘテロ原子を含んでも良い）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表す請求項 1 記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容する塩。

3. Aが一般式 (2-1) で表され、R1とR2、R7とR8が結合して形成される環上の置換基の数が 4 つまでである請求項 2 記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容する塩。

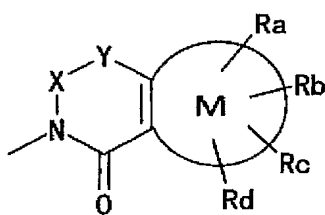
4. Aが下記一般式 (5-1) 又は (5-2) で表される基であり、

式中、Mが酸素原子、硫黄原子または窒素原子より選ばれるヘテロ原子を 0、1、2、3 または 4 個含んだ飽和又は不飽和の 5～7 員環であり、

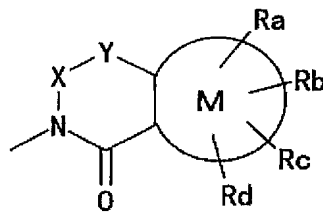
置換基Ra、Rb、Rc及びRdが同一でも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、低級アルケニル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、低級アルキニル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級ア

ルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキル（環中にヘテロ原子を含んでも良い）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルホニルアミノ基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表し、また、Ra、Rb、Rc及びRdは、それぞれの間で環を形成してもよい、

請求項 2 記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。



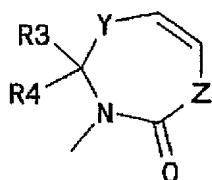
(5-1)



(5-2)

5. Aが一般式（5-1）で表される請求項 4 記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
6. Yが原子間結合で表される基である、請求項 4 記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

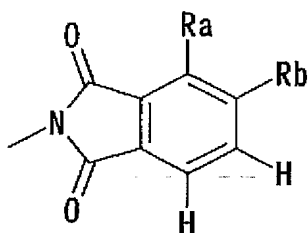
7. Yが原子間結合で表される基である、請求項5記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
8. YがC(-R5)(-R6)で表される基である、請求項4記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
9. Aが下記一般式(6)で表される基である、請求項2記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。



(6)

(式中、R3とR4は、一般式(2-1)において定義したのと同じである。)

10. Aが下記一般式(24)で表される基、



(24)

Raが水素原子、フッ素原子、クロロ原子、ブロモ原子、ニトロ基、炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシ基のいずれかを表し、

Rbが水素原子、フッ素原子、クロロ原子、ブロモ原子、ニトロ基、炭素数1～3のアルキル基、アミノ基、炭素数1～3のアルキル基で1又は2置換されたアミノ基、カルバモイル基、炭素数1～3のアルキル基で1又は2置換されたカルバモイル基のいずれかを表し、

Bがヒドロキシル基、低級アルコキシ基のいずれかを表し、

Eが水素原子、

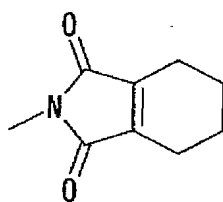
Dが置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基のいずれかを表し、

TがC(=O)で表される基、

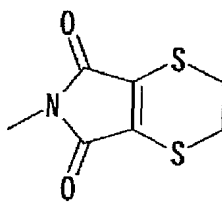
J及びJ' が、水素原子を表す請求項1記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

11. Dが2, 6-ジクロロフェニル基、2, 6-ジクロロ-4-テトラゾリールフェニル基、2, 6-ジクロロ-4-低級アルキルスルフォニルアミノフェニル基、3, 5-ジクロロピリジン-4-イル基のいずれかを表す請求項10記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

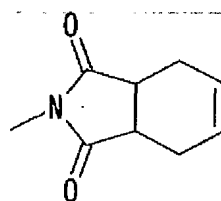
12. Aが下記一般式(25-1)、(25-2)、(25-3)又は(25-4)のいずれかで表される基、



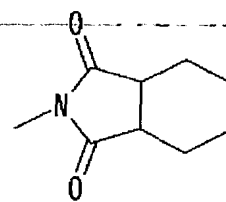
(25-1)



(25-2)



(25-3)



(25-4)

Bがヒドロキシル基、低級アルコキシ基のいずれかを表し、

Eが水素原子、

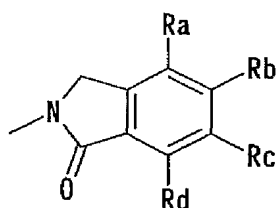
Dが置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基のいずれかを表し、

TがC(=O)で表される基、

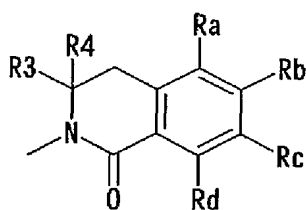
J及びJ'が、水素原子を表す請求項1記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

13. Dが2, 6-ジクロロフェニル基、2, 6-ジクロロ-4-テトラゾリールフェニル基、2, 6-ジクロロ-4-低級アルキルスルフォニルアミノフェニル基、3, 5-ジクロロピリジン-4-イル基のいずれかを表す請求項12記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

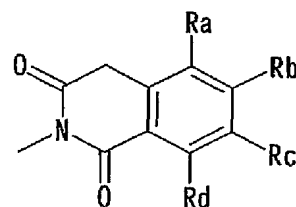
14. Aが下記一般式(26-1)、(26-2)又は(26-3)のいずれかで表される基、



(26-1)



(26-2)



(26-3)

Ra~Rdが同一でも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、低級アルケニル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、低級アルキニル基（鎖中にヘテロ原子を含んでも良い）、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロ

アリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキル（環中にヘテロ原子を含んでも良い）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルホニルアミノ基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表し、また、Ra、Rb、Rc及びRdは、それぞれの間で環を形成してもよく、

Bがヒドロキシル基、低級アルコキシ基のいずれかを表し、

Eが水素原子、

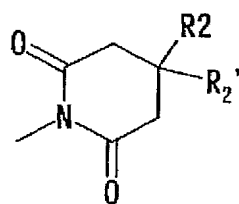
Dが置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基のいずれかを表し、

TがC(=O)で表される基、

J及びJ'が、水素原子である請求項1記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

15. Dが2, 6-ジクロロフェニル基、2, 6-ジクロロ-4-テトラゾリールフェニル基、2, 6-ジクロロ-4-低級アルキルスルフォニルアミノフェニル基、3, 5-ジクロロピリジン-4-イル基のいずれかを表す請求項14記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

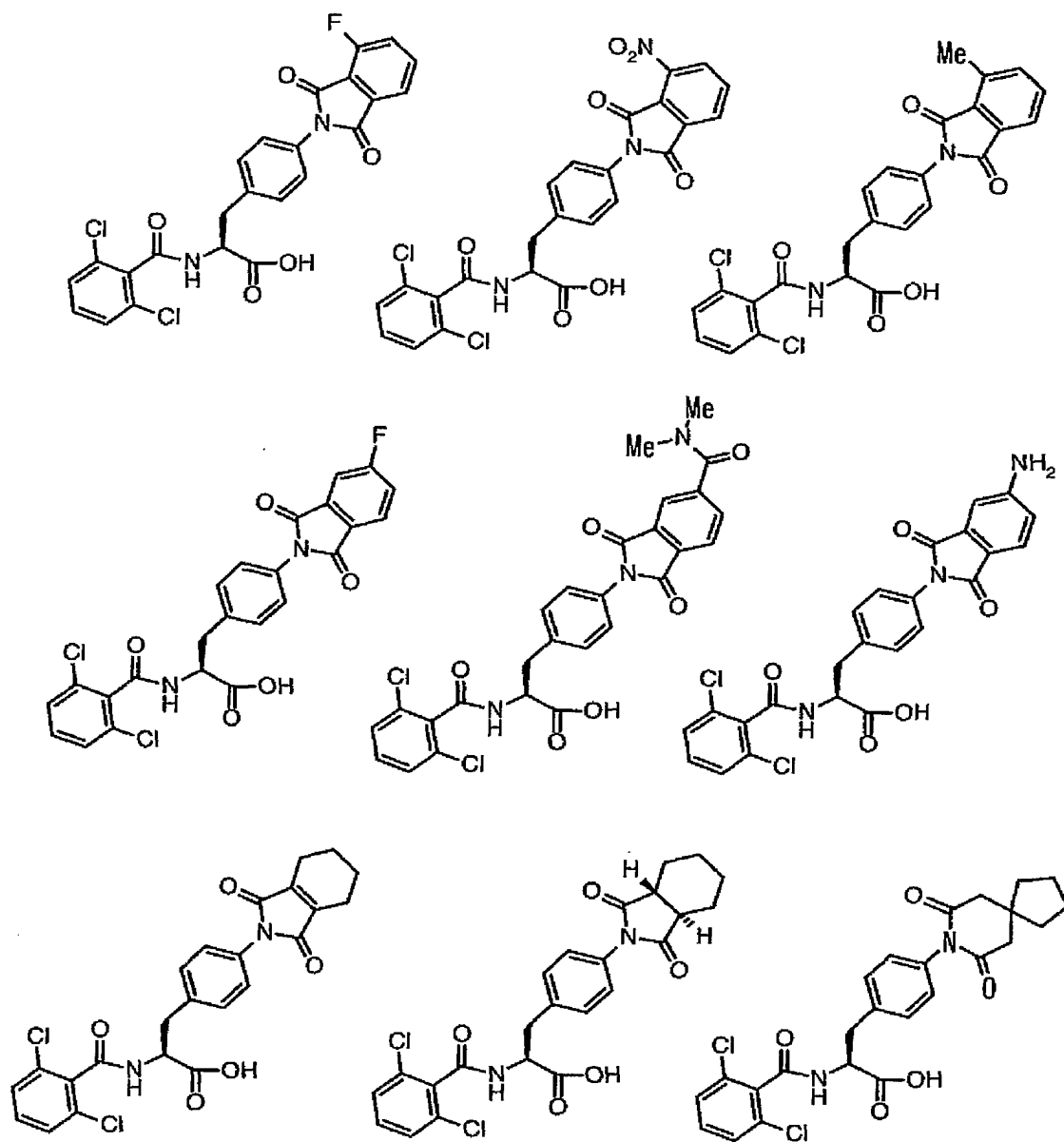
16. Aが下記一般式(27)で表される基、

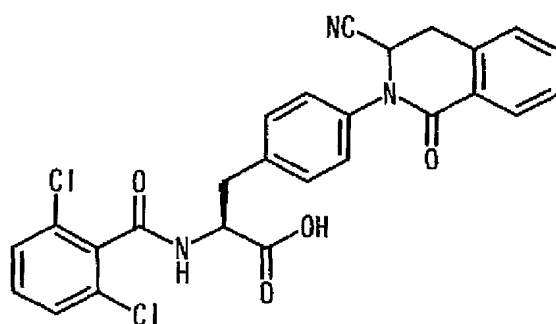
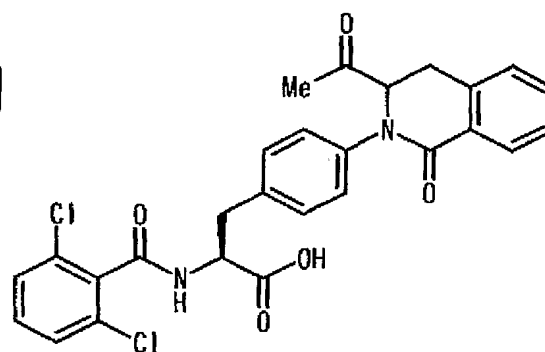
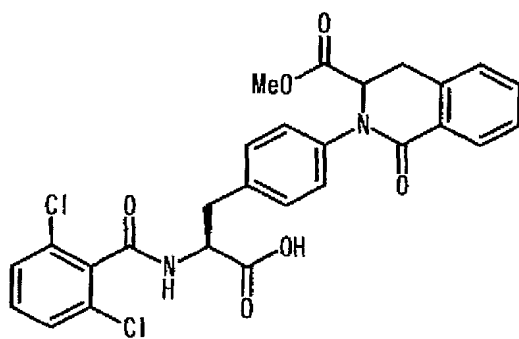
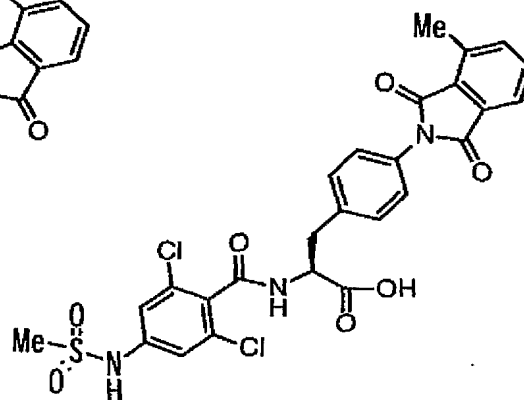
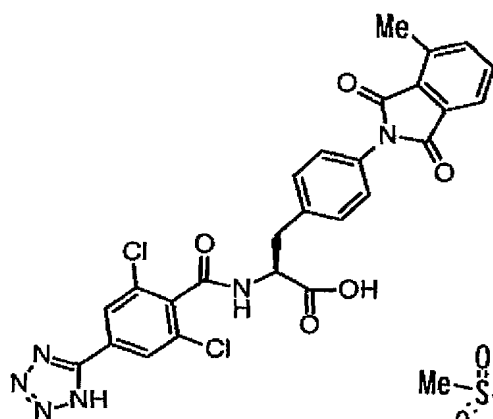
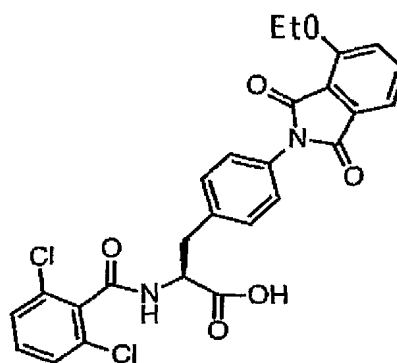
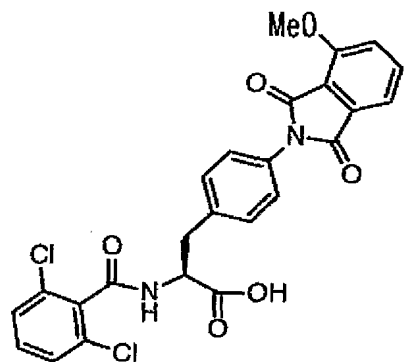


(27)

- R<sub>2</sub>とR<sub>2</sub>'が一緒になった炭素数4～6のアルキレン基、  
 Bがヒドロキシル基、低級アルコキシ基のいずれかを表し、  
 Eが水素原子、  
 Dが置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基のいずれかを表し、  
 TがC(=O)で表される基、  
 J及びJ'が、水素原子である請求項1記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
17. Dが2,6-ジクロロフェニル基、2,6-ジクロロ-4-テトラゾリールフェニル基、2,6-ジクロロ-4-低級アルキルスルフォニルアミノフェニル基、3,5-ジクロロピリジン-4-イル基のいずれかを表す請求項16記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
18. 下記の構造式で表される請求項1記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。







19. 請求項 1～18のいずれか 1 項記載のフェニルアラニン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする  $\alpha 4$  インテグリン阻害剤。
20. 請求項 1～18のいずれか 1 項記載のフェニルアラニン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を含有する医薬組成物。
21. 請求項 1～18のいずれか 1 項記載のフェニルアラニン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする  $\alpha 4$  インテグリン依存性の接着過程が病態に關与する炎症性疾患の治療剤または予防剤。
22. 請求項 1～18のいずれか 1 項記載のフェニルアラニン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするリウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移、移植拒絶のいずれかの治療剤または予防剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08489

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D207/448, 209/48, 209/52, 209/76, 223/18, 217/24, 211/88, 221/14, 403/12, 209/46, 471/04, 487/04, 209/66, 207/38, 211/86, 223/10, 225/06, 227/087, 495/04, 221/20, 491/14, 223/16, A61K31/4035, 31/55, 31/48, 31/4412, 31/472, 31/435, 31/4365, 31/4015, 31/437, 31/4985, 31/403, 31/45, 31/395, 31/438, 31/4355, A61P43/00, 29/00, 19/02, 1/00, 25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D207/448, 209/48, 209/52, 209/76, 223/18, 217/24, 211/88, 221/14, 403/12, 209/46, 471/04, 487/04, 209/66, 207/38, 211/86, 223/10, 225/06, 227/087, 495/04, 221/20, 491/14, 223/16, A61K31/4035, 31/55, 31/48, 31/4412, 31/472, 31/435, 31/4365, 31/4015, 31/437, 31/4985, 31/403, 31/45, 31/395, 31/438, 31/4355

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/35163 A (Celltech Therapeutic Limited), 15 July, 1999 (15.07.99), Intermediates 48, 49	1-7
A	the whole document & US 6197794 A	8-22
A	WO 00/18759 A (Celltech Therapeutic Limited), 06 April, 2000 (06.04.00), & EP 1117657 A	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"B" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
24 October, 2001 (24.10.01)

Date of mailing of the international search report  
06 November, 2001 (06.11.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP01/08489

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER of second sheet

11/06,7/06,37/08,3/10,9/00,9/08,9/10,35/00,35/04,37/06

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int cl<sup>7</sup> C07D207/448, 209/48, 209/52, 209/76, 223/18, 217/24, 211/88, 221/14, 403/12, 209/46, 471/04, 487/04, 209/66, 207/38, 211/86, 223/10, 225/06, 227/087, 495/04, 221/20, 491/14, 223/16, A61K31/4035, 31/55, 31/48, 31/4412, 31/472, 31/435, 31/4365, 31/4015, 31/437, 31/4985, 31/403, 31/45, 31/395, 31/438, 31/4355, A61P43/00, 29/00, 19/02, 1/00, 25/00,</p>															
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int cl<sup>7</sup> C07D207/448, 209/48, 209/52, 209/76, 223/18, 217/24, 211/88, 221/14, 403/12, 209/46, 471/04, 487/04, 209/66, 207/38, 211/86, 223/10, 225/06, 227/087, 495/04, 221/20, 491/14, 223/16, A61K31/4035, 31/55, 31/48, 31/4412, 31/472, 31/435, 31/4365, 31/4015, 31/437, 31/4985, 31/403, 31/45, 31/395, 31/438, 31/4355</p>															
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>															
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)</p>															
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 99/35163 A (CELLTECH THERAPEUTIC LIMITED) 1</td> <td rowspan="3">1-7 8-22</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>5. 7月. 1999 (15. 07. 99) INTERMEDIATE48, 49 文献全体 &amp; US 6197794 A</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 00/18759 A (CELLTECH THERAPEUTIC LIMITED) 6. 4月. 2000 (06. 04. 00) &amp; EP 111765 7 A</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> <p>1-22</p> </td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	X	WO 99/35163 A (CELLTECH THERAPEUTIC LIMITED) 1	1-7 8-22	A	5. 7月. 1999 (15. 07. 99) INTERMEDIATE48, 49 文献全体 & US 6197794 A	A	WO 00/18759 A (CELLTECH THERAPEUTIC LIMITED) 6. 4月. 2000 (06. 04. 00) & EP 111765 7 A	<p>1-22</p>		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号													
X	WO 99/35163 A (CELLTECH THERAPEUTIC LIMITED) 1	1-7 8-22													
A	5. 7月. 1999 (15. 07. 99) INTERMEDIATE48, 49 文献全体 & US 6197794 A														
A	WO 00/18759 A (CELLTECH THERAPEUTIC LIMITED) 6. 4月. 2000 (06. 04. 00) & EP 111765 7 A														
<p>1-22</p>															
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>															
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p> <p>の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリー文献</p>															
<p>国際調査を完了した日</p> <p>24. 10. 01</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>06.11.01</p>													
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>内藤 伸一</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3492</p>													

A. の続き

11/06, 7/06, 37/08, 3/10, 9/00, 9/08, 9/10, 35/00, 35/04, 37/06